

”Integration magnetresonanztomographischer und
computertomographischer Daten mit isotropen Voxeln
in die Protonenbestrahlungsplanung
bei okularen Tumoren”

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Diagnostische Radiologie

dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
vorgelegt

von

Herrn Dr. med. Arne-Jörn Lemke
geboren am 21.02.1967 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. Jürgen Mlyněk

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Felix

eingereicht: 13. Dezember 2000

habilitiert: 6. November 2001

1	Einleitung	7
1.1	Bildgebende Diagnostik okularer Tumoren	9
1.2	Behandlung intraokularer Tumoren	14
1.3	Bestrahlungsplanung für die Protonentherapie mit "Eyeplan"	18
1.4	Ziel der Untersuchungen	22

2	Methodik	26
2.1	Diagnostik okularer Tumoren	26
2.1.1	Quantifizierung des Melaningehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT	26
2.1.2	Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT	29
2.1.3	Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren	32
2.1.4	Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum	33
2.1.5	Genauigkeit der MRT bei der Tumorumetrie	35
2.1.5.1	In-vitro-Experiment an isolierten Schweineaugen	35
2.1.5.2	In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen	37
2.2	Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren	37
2.2.1	Erstellung isotroper MRT-Datensätze	38
2.2.1.1	Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe	38
2.2.1.2	MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit	40
2.2.1.3	Schichtdickenphantom	41
2.2.2	Erstellung isotroper CT-Datensätze	45
2.2.2.1	Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen	45
2.2.2.2	Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom	48
2.2.3	Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT, MRT und Durchleuchtung	50
2.2.4	Bildfusion von CT- und MRT-Bilddaten	52
2.2.4.1	Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom	54
2.2.4.2	Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt- Projektes	55
2.2.4.3	Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung	57
2.2.4.4	Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung	58

3	Ergebnisse	59
3.1	Diagnostik okularer Tumoren	59
3.1.1	Quantifizierung des Melanidgehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT	59
3.1.2	Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT	64
3.1.3	Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren	69
3.1.4	Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum	79
3.1.5	Genauigkeit der MRT bei der Tumorummetrie	81
3.1.5.1	In-vitro-Experiment an isolierten Schweineaugen	81
3.1.5.2	In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen	83
3.2	Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren	84
3.2.1	Erstellung isotroper MRT-Datensätze	85
3.2.1.1	Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe	85
3.2.1.2	MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit	85
3.2.1.3	Schichtdickenphantom	87
3.2.2	Erstellung isotroper CT-Datensätze	89
3.2.2.1	Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen	89
3.2.2.2	Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom	94
3.2.3	Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT und MRT	95
3.2.4	Bildfusion der CT- und MRT-Bilddaten	98
3.2.4.1	Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom	98
3.2.4.2	Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt- Projektes	99
3.2.4.3	Patientenuntersuchung Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung	101
3.2.4.4	Patientenuntersuchung Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung	103

4	Diskussion	106
4.1	Diagnostik okularer Tumoren	106
4.1.1	Quantifizierung des Melanidgehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT	106
4.1.2	Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT	110
4.1.3	Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren	112
4.1.4	Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum	116
4.1.5	Genauigkeit der MRT bei der Tumorummetrie	118
4.1.5.1	In-vitro-Experiment an isolierten Schweineaugen	118
4.1.5.2	In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen	120
4.2	Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren	121
4.2.1	Erstellung isotroper MRT-Datensätze	121
4.2.1.1	Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe	121
4.2.1.2	MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit	123
4.2.1.3	Schichtdickenphantom	124
4.2.2	Erstellung isotroper CT-Datensätze	125
4.2.2.1	Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen	125
4.2.2.2	Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom	128
4.2.3	Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT, MRT und Durchleuchtung	129
4.2.4	Bildfusion von CT- und MRT-Bilddaten	131
4.2.4.1	Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom	131
4.2.4.2	Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt- Projektes	132
4.2.4.3	Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung	133
4.2.4.4	Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung	133

5	Zusammenfassung	135
6	Literaturanhang	139
7	Danksagung	153

1 Einleitung

Die Therapie des Aderhautmelanoms ist sehr differenziert, in Abhängigkeit von Tumorgröße und lokalem Tumorwachstum stehen ganz unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung.

Da neben der Tumorkontrolle der Visuserhalt das oberste Ziel der Therapie von Aderhautmelanomen ist, wird eine möglichst geringe Rate an therapiebedingten Komplikationen angestrebt. Insbesondere bei Tumoren, die in unmittelbarer Nähe des Sehnerven oder der Macula gelegen sind, wurden in der Vergangenheit zum Teil funktionell unbefriedigende Ergebnisse erzielt. Es liegt daher nahe, in diesen Fällen eine Therapie zu wählen, die es ermöglicht, den Tumor präzise und visuserhaltend zu behandeln.

Mit der Protonentherapie steht seit etwa 20 Jahren international eine geeignete Therapieform zur Verfügung. In Deutschland ist erst seit Mitte 1998 eine derartige Therapieeinrichtung in Betrieb. Im Gegensatz zu allen anderen Formen der Strahlentherapie ist mit der Protonenbestrahlung eine Schonung des benachbarten Gewebes möglich. Dies ist bedingt durch den steilen Abfall der Tiefendosiskurve unmittelbar nach dem Dosismaximum (sogenannter Bragg-Peak) und durch die geringe seitliche Streuung der Protonenstrahlen. Dadurch kann die applizierte Dosis präzise auf den Tumor konzentriert und gesundes Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft geschont werden. Die Position des Bragg-Peak in der Tiefe des bestrahlten Gewebes kann durch die Teilchenenergie genau festgelegt werden. Der übliche Sicherheitsabstand der Protonenbestrahlung um den Tumorrand beträgt 2,5 mm.

Angesichts der hohen Präzision der Protonenbestrahlung ist Genauigkeit der Patientenpositionierung sehr wichtig. Es wurden spezielle Behandlungsstühle entwickelt, die eine hohe Reproduzierbarkeit der Positionierung ermöglichen, die Genauigkeit der Patientenpositionierung liegt im Bereich von 0,1 mm.

Bei der geräteseitig hohen Präzision der Protonenbestrahlung überrascht die bisherige eher einfache Tumordefinition mittels Fundoskopie und sonographischer Messungen. Vor Beginn der Therapie werden 3 bis 4 Metallclips zur Markierung des Tumors auf das Auge genäht und die Positionen der Clips in ein fundoskopisches Foto eingezeichnet. Anhand dieser Skizze und

sonographischer Messungen des Abstandes der Clips zum Sehnerven wird bislang die Protonentherapie geplant. Weltweit wird hier die Software „Eyeplan“ verwendet.

Es ist naheliegend, die Planung der Protonentherapie mit einer Methode durchzuführen, die eine hohe räumliche Auflösung aufweist. Computertomographische oder magnetresonanztomographische Schnittbilder sind hier prinzipiell geeignet, zumal mit der Software „Voxelplan“ eine Software entwickelt wurde, die eine Integration von Schnittbildern in die Planung ermöglicht. Allerdings standen bislang CT- und MRT-Bilder nicht in einer geeigneten Qualität zur Verfügung, Schichtdicken von 2 bis 5 mm standen im Mißverhältnis zu Kantenlängen der Voxel (Volumenelemente) von 0,3 bis 0,5 mm.

Erst mit der Möglichkeit, in der CT und MRT Bilder mit isotropen Voxeln zu erzeugen, d.h. Voxel mit identischen Kantenlängen in allen 3 Raumebenen, ist eine Planung der Protonenbestrahlung mit CT und MRT sinnvoll geworden. Auf Seiten der CT sind isotrope Datensätze mit der Einführung leistungsfähiger Multislice-CT-Geräte mit Schichtdicken von 0,5 mm über die erforderliche Untersuchungslänge möglich geworden. Bei der MRT ist die Verwendung eines MRT mit schnellen und starken Gradienten sowie einer geeigneten Oberflächenspule Voraussetzung, um isotrope Datensätze zu erzeugen.

Vor dem Einsatz für die Bestrahlungsplanung müssen die CT- und MRT-Untersuchungen auf ihre räumliche Genauigkeit untersucht werden, da insbesondere der MRT räumliche Verzerrungen nachgesagt werden. Mit der Bildfusion von CT und MRT ergibt sich die Möglichkeit, die Datensätze auf ihre Genauigkeit zu überprüfen und die interessierenden Informationen der jeweiligen Modalität in die andere zu integrieren.

Die vorgelegte Arbeit zeigt aus der Sicht des Radiologen die diagnostischen Aspekte der Augentumoren auf und beschreibt die Möglichkeiten, mit optimierter Untersuchungstechnik Schnittbilder zu erzeugen, die für die Planung der Protonentherapie verwendet werden können. Mittels Phantommessungen und ersten Patientenuntersuchungen wird die Genauigkeit der erstellten Schnittbilder belegt.

1.1 Bildgebende Diagnostik okularer Tumoren

Bei den intraokularen Tumoren gibt es eine deutliche Unterscheidung in Tumoren des Kindes- und Erwachsenenalters. Während bei Kindern die häufigste Tumorentität das Retinoblastom gefolgt vom M. Coats darstellt, ist der häufigste Tumor des Erwachsenen das Aderhautmelanom gefolgt von Aderhautmetastasen. Weitere Tumoren sind das Hämangiom, Melanozytom und tumorähnliche Veränderungen wie der Aderhautnaevus.

Mit Auftreten klinischer Symptome, die bei Augentumoren in besonderem Maße von der Lage des Tumors innerhalb des Auges abhängen, ist eine möglichst rasche Diagnosestellung für die Patienten von vitaler Bedeutung. Trotz der Fortschritte der bildgebenden Diagnostik ist die initiale Diagnostik bei Tumoren des Auges immer die indirekte Ophthalmoskopie. Das klassische Zeichen eines pigmentierten Melanoms der Aderhaut in der Ophthalmoskopie ist eine Orange-Färbung des Tumors, was durch Lipofuszin-Ablagerungen auf der Tumoroberfläche von pigmentierten Tumoren zu erklären ist (Abb. 1-1).



Abb. 1-1: Ophthalmoskopischer Blick auf ein typisches Aderhautmelanom

Bei weniger pigmentierten Tumoren ist oft ein Gefäßsystem innerhalb des Tumors nachweisbar, wobei Exsudationen aus diesen Gefäßen häufig zu begleitenden subretinalen

Effusionen führen. Der ophthalmoskopische Befund bei pilzförmigen oder kragenknopfartigen Tumoren ist pathognomonisch, ihren charakteristischen Bildbefund verdanken diese Tumoren dem Durchbruch durch die sogenannte Bruchsche Membran. Sehr selten ist dagegen die Invasion der Netzhaut (Typ Knapp-Rønne), was ein Einwachsen in den Glaskörper zur Folge hat und klinisch durch eine Glaskörperblutung manifest wird. Ein extraokulares Wachstum tritt in etwa 2 bis 5% der Aderhautmelanome auf und ist ophthalmoskopisch nicht nachweisbar. Der Tumordurchbruch erfolgt dabei typischerweise entlang von Vortexgefäßen oder transskleralen Nerven bzw. juxtapapillär entlang des Sehnerven als Optikusinfiltration.

Ein weiteres Routineverfahren stellt die Sonographie dar, wobei neben der A-Bild-Sonographie heute überwiegend die B-Bild-Sonographie verwendet wird. Der Schallkopf wird dabei entweder nach entsprechender Anästhesie direkt auf die Hornhaut aufgesetzt oder auf das geschlossene Auge mit angemessener Gel-Vorlaufstrecke. Die Sonographie dient vor allem der Quantifizierung der Tumorgroße und der genauen Lagebestimmung in Relation zu den Leitstrukturen des Auges (Sehnerv, Macula, Linse, Ziliarkörper). Pathognomonische Zeichen für ein Aderhautmelanom gibt es zwar im Ultraschall nicht, allerdings wird ein hyporeflexives Binnenecho als charakteristisch angesehen. Der Nachweis eines extraokularen Wachstums mittels der Sonographie konnte in Einzelfällen dokumentiert werden, die Wertigkeit gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren (insbesondere gegenüber der MRT) ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Ein weiterer Ansatz bei der Sonographie besteht in der Darstellung von Tumorgefäßen (Abb. 1-2).

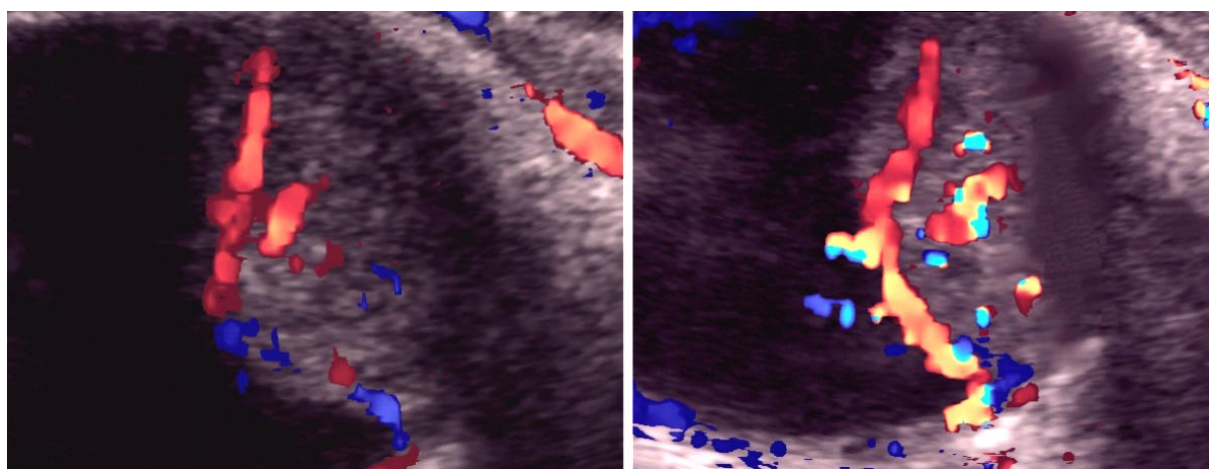


Abb. 1-2: Dopplersonographische Darstellung eines Aderhautmelanoms (links vor und rechts nach intravenöser Signalverstärkerapplikation)

Mit Hilfe der farbkodierten Dopplersonographie kann der tumoreigene Gefäßbaum visualisiert werden, für jedes einzelne Gefäß können Flußparameter wie beispielsweise Flußgeschwindigkeit und Flußindices bestimmt werden. Einzelne Publikationen berichteten über charakteristische Flußkonstellationen bei unterschiedlichen Tumorentitäten [150].

Eine weitere diagnostische Absicherung ist mit der Fluoreszenzangiographie möglich. Nach Injektion des fluoreszierenden Farbstoffes kommt es zunächst zu einer Fluoreszenz der Aderhaut, die im Bereich eines pigmentierten Tumors vom Tumor verdeckt wird. Zeitgleich füllen sich anschließend Netzhaut- und Tumorgefäße und in einer späten Phase zeigt sich eine Hyperfluoreszenz infolge einer Leckage des Farbstoffs aus den Tumorgefäßen. Ein pathognomonischer fluoreszenzangiographischer Befund existiert allerdings nicht.

Mit neuen bildgebenden Verfahren ergeben sich erweiterte diagnostische Möglichkeiten, so gelingt es, durch Ultraschallmikroskopie mit Frequenzen von bis zu 50 MHz sehr präzise Aussagen über die Ausdehnung eines oberflächlich gelegenen Prozesses zu treffen. Allerdings ist aufgrund der hohen Frequenz die Eindringtiefe auf etwa 1,5 bis 2,0 cm limitiert, dadurch können nur Veränderungen anterior des Äquators zuverlässig dargestellt werden.

Die Bedeutung der Schnittbildverfahren - insbesondere der MRT - in der Diagnostik von Augentumoren ist vielfältig und hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zum einen hat die MRT eine große Bedeutung bei der Differentialdiagnostik okularer Tumorentitäten. Zwar wird die Diagnose in der Regel ophthalmoskopisch gestellt, bei einer großen Anzahl von Patienten wird aber eine weitergehende und über den Ultraschall hinausgehende bildgebende Diagnostik erforderlich. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn opaque Medien den Blick in das Auge versperren, wie beispielsweise bei einer Katarakt, einer Netzhautablösung oder einer Blutung. Daher müssen differentialdiagnostische Kriterien erarbeitet werden, um in unklaren Fällen die Diagnose mit der MRT erzielen zu können.

Die wichtigste Bedeutung der MRT bei der Diagnostik okularer Tumoren liegt aber ohne Zweifel im Tumorstaging. Die MRT hat aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes das Potential, das wichtigste und zuverlässigste Verfahren bei der Beurteilung aller relevanter Tumorcharakteristika darzustellen. Zu diesen Parametern gehören die Tumorausdehnung (Prominenz, Basis, größter Tumordurchmesser), Tumorform, Tumorposition, begleitende

Netzhautablösung, Nähe zu Fovea und zur Macula, Infiltration des N. opticus, extraokulares Wachstum und bei Melanomen der Grad der Pigmentierung (Abb. 1-3).

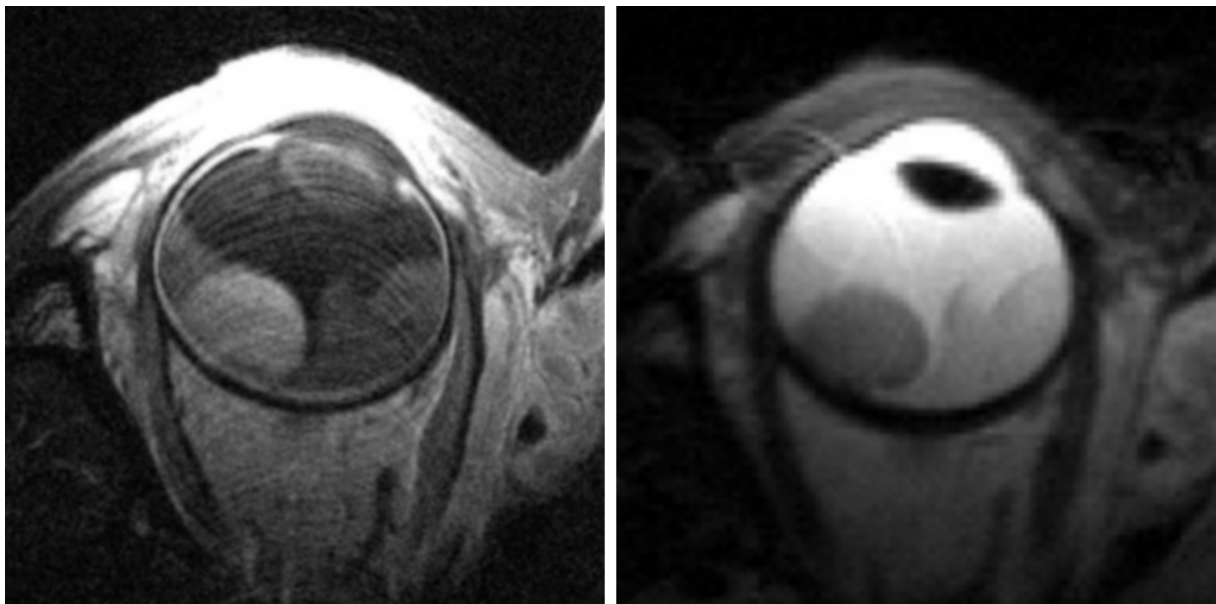


Abb. 1-3: Magnetresonanztomographisches Bild eines Aderhautmelanoms, links T1-Gewichtung nach intravenöser Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels, rechts T2-Gewichtung

Die genannten Parameter sind entweder direkt für die Therapieentscheidung (Prominenz, Tumolvolumen, Optikusinfiltration) oder indirekt für die Therapie von Bedeutung, da sie als Prognosefaktor die Wahl verschieden aggressiver Behandlungsschemata beeinflussen (Grad der Pigmentierung, Tumorposition, extraokulares Wachstum).

Schließlich bietet sich die MRT als Grundlage für die Bestrahlungsplanung an. Mit geeigneten Spulen und angepassten Untersuchungssequenzen ist die MRT in der Lage, den Tumor und seine Umgebung in hoher Auflösung lückenlos darzustellen. Als problematisch wird allerdings prinzipiell die mögliche räumliche Verzerrung des gesamten Bildes durch Prothesen oder Metallimplantate im Kieferbereich bzw. in der Schädelkalotte angesehen (Abb. 1-4). Außerdem verursachen die verwendeten Clips zur Tumormarkierung in Abhängigkeit von der verwendeten Untersuchungssequenz ihrerseits Artefakte, so daß hier der Bedarf an neuen Clipmaterialien bzw. an einer Optimierung der Untersuchungssequenzen besteht.

Die Computertomographie hat durch die zunehmende Verbreitung der MRT für die Augendiagnostik an Bedeutung verloren. Der im Vergleich zur MRT geringere

Weichteilkontrast erschwert die Tumorabgrenzung, zusätzlich wirken sich zum Teil massive Aufhärtungsartefakte in der Umgebung von Metallclips negativ auf die Bildqualität aus (Abb. 1-5).

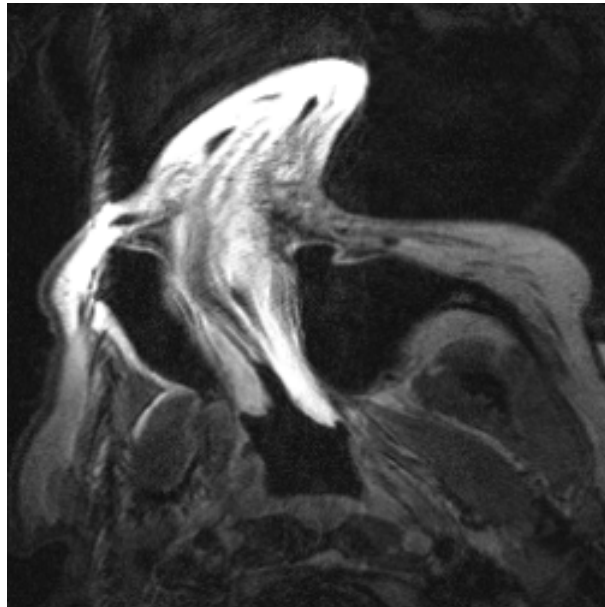


Abb. 1-4: Metallartefakte in der MRT des Gesichtsschädels durch eine Metallplatte, die nach Orbitabodenfraktur implantiert worden war

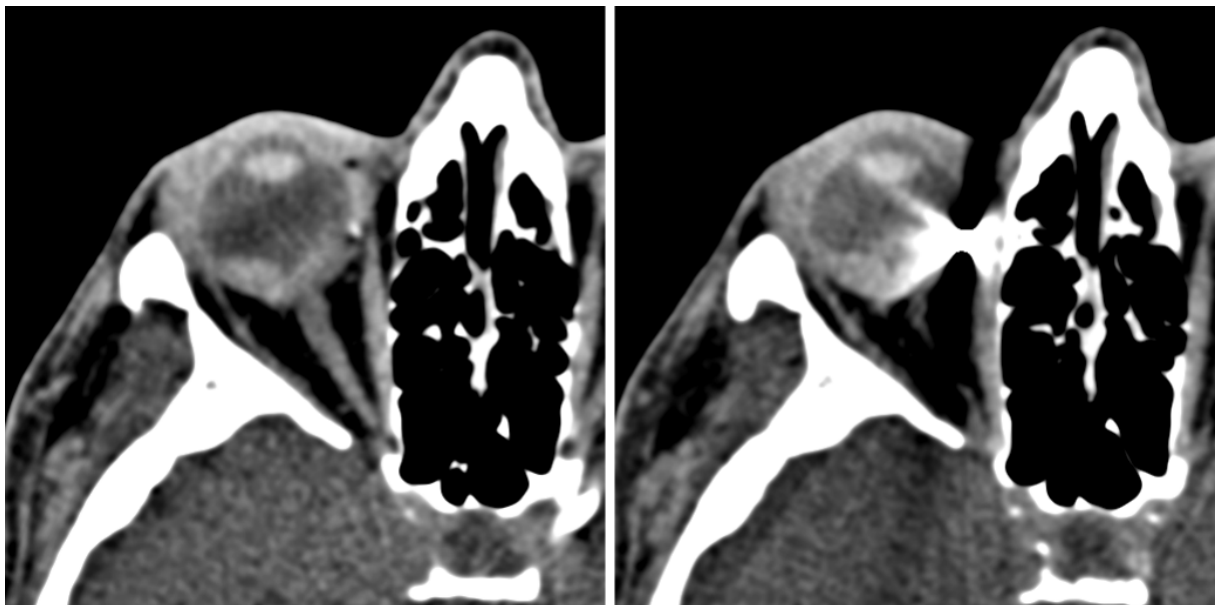


Abb. 1-5: CT-Bild eines Aderhautmelanoms (links Melanom, rechts Artefakte durch Tantalum-Clips)

Die CT wird aber aufgrund der hohen Abbildungsgenauigkeit geschätzt und dient oft als Grundlage der Bestrahlungsplanung, da sie die sogenannten Elektronendichten für jeden beliebigen Bildpunkt liefert, die zur Berechnung der Bestrahlungsfelder von großer Bedeutung sind.

1.2 Behandlung intraokularer Tumoren

Bei der Behandlung des Aderhautmelanoms stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung, deren Anwendung im Einzelfall geprüft werden muß. Im Vordergrund steht heute die bulbuserhaltende und insbesondere die visuserhaltende Therapie, da es sich gezeigt hat, daß die Therapieform keinen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat [14,20,35,121]. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist die Vermutung, daß die Metastasierung zum Zeitpunkt der Therapie bereits stattgefunden hat und die eingeschlagene lokale Therapie darauf keinen Einfluß mehr hat.

Die Enukleation wird insbesondere in Fällen angewandt, wo ein Bulbus- und Visuserhalt nicht mehr möglich ist, also bei großen Tumorumfängen, optikusinfiltrierenden Tumoren und bulbusüberschreitendem Tumorwachstum. Eine Enukleation wird auch in solchen Fällen als sinnvoll erachtet, in denen durch die Therapie weitere Komplikationen wie beispielsweise ein Sekundärglaukom aufgrund der großen Tumorlast zu befürchten sind. Nach einer Enukleation des Bulbus erreicht man mit modernen Bulbusimplantaten ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis und die Verlaufskontrolle wird bei den verwendeten Materialien nicht behindert.

Kleine Tumoren werden, solange sie sich größenunverändert zeigen, ausschließlich beobachtet. Gut einsehbare kleine Tumoren des hinteren Augenabschnittes sind der Photokoagulation zugänglich. Diese erfolgt mit einem Argon-Grün-Laser oder mittels Xenon-Koagulation. Im ersten Schritt werden in unmittelbarer Umgebung des Tumors einzelne Herde mit dem Ziel gesetzt, die Vaskularisation des Tumors zu unterbinden. Anschließend wird der eigentliche Tumorknoten konfluierend mit Einzelherden koaguliert. Diese Therapieform ist bis zu einer maximalen Tumordicke von 3 mm sinnvoll und kann ggf. wiederholt werden. Eine begleitende Ablatio stellt eine Kontraindikation für die Photokoagulation dar [119].

Eine Brachytherapie mit Ruthenium-Applikatoren ist bis zu einer Prominenz von 6 bis 8 mm sinnvoll, bei Jod-Applikatoren liegt die Grenze bei 8 bis 10 mm. Die Brachytherapie ist die weltweit am häufigsten angewandte Therapieform des Aderhautmelanoms. Strahlenträger, die von außen am Bulbus angebracht werden, sind $^{106}\text{Ruthenium}/^{106}\text{Rhodium}$ (β -Strahler mit einer 10%-Isodose in etwa 6 mm Tiefe im Gewebe) und ^{125}Jod (γ -Strahler mit einer 10%-Isodose in etwa 9 mm Tiefe im Gewebe). Der Vorteil der ^{125}Jod -Seeds, der aufgrund seiner

Eigenschaften als γ -Strahler in einer größere Eindringtiefe gegenüber den $^{106}\text{Ruthenium}/^{106}\text{Rhodium}$ -Seeds besteht, ist gleichzeitig ein entscheidender Nachteil, weil dabei zwangsläufig ein höherer Anteil von gesundem benachbartem Gewebe mitbestrahlt und geschädigt wird. Insbesondere die räumliche Nähe des Sehnerven ist hier problematisch. Eine Behandlung mit Applikatoren ist beispielsweise nicht sinnvoll, wenn der Tumor bis an den N. opticus heranreicht, da der Applikator mit hoher Wahrscheinlichkeit den Sehnerven komprimieren würde, was im Sinne eines Visuserhaltes vermieden werden muß. Bei extraokularem Wachstum sind die Meinungen bezüglich der Möglichkeiten einer Behandlung mit Applikatoren geteilt. Einerseits wird eine Brachytherapie mit Hinweis auf eine mögliche Metastasierung abgelehnt, andererseits wird ein extraokulares Wachstum als lokales Problem angesehen, was optimal lokal behandelt werden kann [10]. Die Tumorgrenzen werden intraoperativ mittels Diaphanoskopie auf der Sklera markiert und der Strahlenträger wird operativ auf der Sklera fixiert, wobei eine allseitige Überlappung des Tumors durch den Strahlenträger angestrebt wird. Je nach Tumorprominenz, verwendetem Strahler und aktueller Dosisleistung des Strahlers beträgt die Verweildauer des Strahlenträgers zwischen 1 und 10 Tagen. Da es sich bei Aderhautmelanomen um relativ strahlenunempfindliche Tumoren handelt, werden Herddosen von etwa 100 Gy angewandt. Häufige Komplikationen der Brachytherapie sind eine Ablatio retinae durch eine exsudative Reaktion aus den Tumorgefäßen, eine Pseudoendophthalmitis durch massive Tumornekrose, eine radiogene Katarakt, eine radiogene Optikusneuropathie und eine Strahlenretinopathie [119].

Da die bisherigen Verfahren insbesondere bei juxtapapillären und juxtamakulären Tumoren funktionell zum Teil nur unbefriedigende Ergebnisse erbrachten, wurde nach neuen Verfahren für spezielle Anwendungen gesucht. Die transpupilläre Thermotherapie (TTT) ist ein für den Patienten schonendes Verfahren, bei dem ein Diodenlaser im Infrarotbereich eine Hyperthermie des Tumorgewebes von etwa 45-60°C erzeugt [56,98]. Wie bei der Photokoagulation ist die Prominenz der behandelbaren Tumoren auf maximal 3 mm limitiert.

Hochprominente Tumoren, die häufig anterior des Äquators zu finden sind, und Ziliarkörpermelanome sind einer lokalen transskleralen Resektion zugänglich, wenn sie eine limbusparallele Ausbreitung von 3 Uhrzeiten nicht überschreiten. Nach intraoperativer diaphanoskopischer Tumorlokalisation wird im Gesunden eine Skleralamelle präpariert. Mit dem Ziel einer Hypotonisierung des Bulbus wird eine Vitrektomie durchgeführt und anschließend der

Tumor mit dem inneren Skleraanteil reseziert. Der Defekt wird mit der präparierten Skleralamelle gedeckt, eine intraokulare Gastamponade bewirkt die Wiederanlagerung der Retina an die Bulbuswand. Um eventuell verbliebene Tumorzellen zu behandeln, wird in der Regel im Bereich des Tumorbettes für wenige Tage ein Ruthenium-Seed aufgenäht [119].

Da Aderhautmelanome einer klassischen Teletherapie mit Photonen aufgrund der fehlenden Möglichkeit, zu schonendes Gewebe aus dem Strahlenfeld auszublenden, nicht zugänglich sind, bietet die Protonentherapie aufgrund des steilen Dosisabfalls am Rand des Bestrahlungsfeldes sowohl lateral als auch in der Tiefe eine erfolgversprechende Alternative zur präzisen Bestrahlung kleiner Tumervolumina. Dadurch können bei entsprechender Planung Risikoorgane wie der Sehnerv optimal geschont werden. Obwohl die Protonentherapie seit etwa 20 Jahren weltweit eine etablierte Therapie bei Patienten mit Aderhautmelanomen darstellt, gab es bislang in Deutschland keine derartige Therapieeinrichtung. Patienten aus Deutschland mußten bei entsprechender Indikationsstellung auf andere in Europa existierende Anlagen ausweichen, so beispielsweise in der Schweiz (Villingen), in Frankreich (Nizza und Orsay) oder Großbritannien (Bebington). Diese Situation war nicht nur wegen des Reiseaufwandes sehr unbefriedigend. Seit Mitte 1998 steht in Berlin am Zyklotron des Hahn-Meitner-Institutes eine Therapieeinrichtung zur Bestrahlung von Bulbustumoren zur Verfügung (Abb. 1-6).

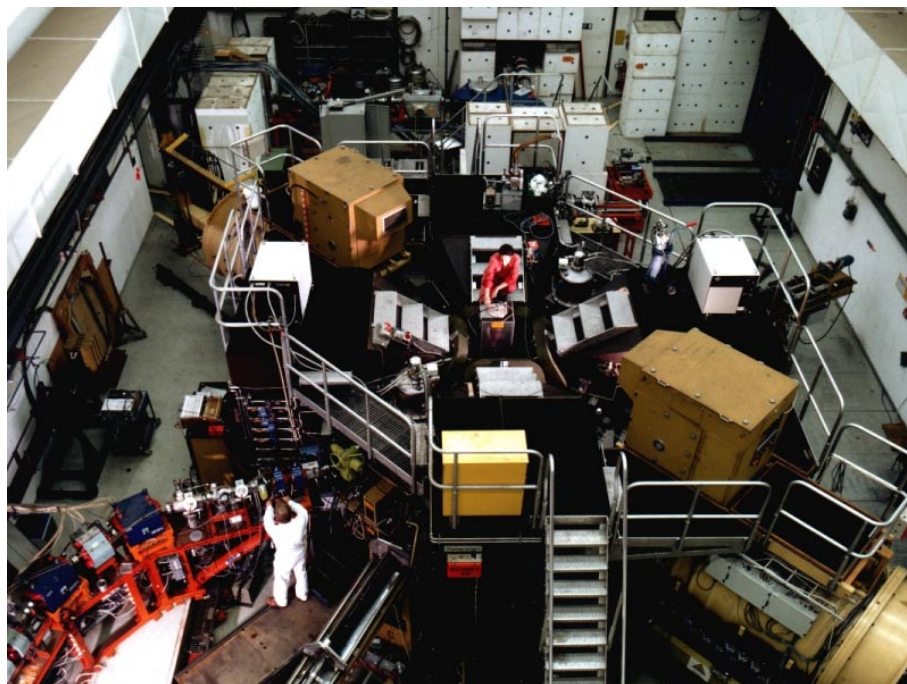


Abb. 1-6: Zyklotron des Hahn-Meitner-Institutes Berlin

Für die Augentherapie werden hochenergetische Protonen mit einer Energie von 65 bis 70 MeV verwendet, das besondere Charakteristikum von Protonenstrahlen ist der steile Abfall der Tiefendosiskurve nach dem Dosismaximum, während im Gegensatz dazu der Tiefendosisgradient von Elektronenstrahlung und Gammastrahlung flach verläuft. Für Protonenstrahlen steigt die Dosis mit zunehmender Eindringtiefe an, um nach einem scharfen Maximum, dem sog. Bragg-Peak, steil abzufallen (Abb. 1-7).

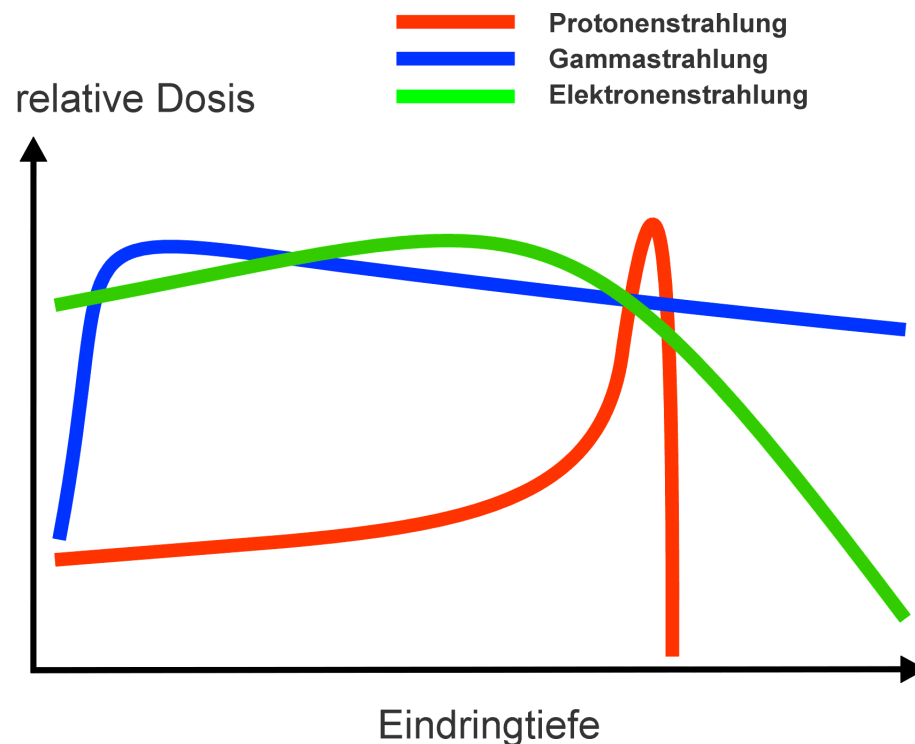


Abb. 1-7: Dosisprofile verschiedener Strahlenarten

Die Position des Bragg-Peak in der Tiefe kann durch die Teilchenenergie genau festgelegt werden. Da auch die seitliche Streuung der Protonenstrahlen geringer ist als bei den genannten Strahlensorten, kann die applizierte Dosis präzise auf den Tumor konzentriert und gesundes Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft geschont werden.

1.3 Bestrahlungsplanung für die Protonentherapie mit "Eyeplan"

Um die beschriebenen Eigenschaften der Protonenbestrahlung optimal auszunutzen, muß besondere Sorgfalt bei der Bestrahlungsplanung verwandt werden. Weltweite Anwendung findet hier für die Planung das Anwenderprogramm "Eyeplan".

Nach Diagnosestellung eines Aderhautmelanoms und der Indikationsstellung für eine Bestrahlung mit Protonen werden dem Patienten 1 bis 2 Wochen vor der eigentlichen Bestrahlung 4 bis 5 knopfartige 2,5 mm durchmessende Tantalum-Plättchen (Abb. 1-8) auf den Bulbus aufgenäht, um die Tumorperipherie zu kennzeichnen.

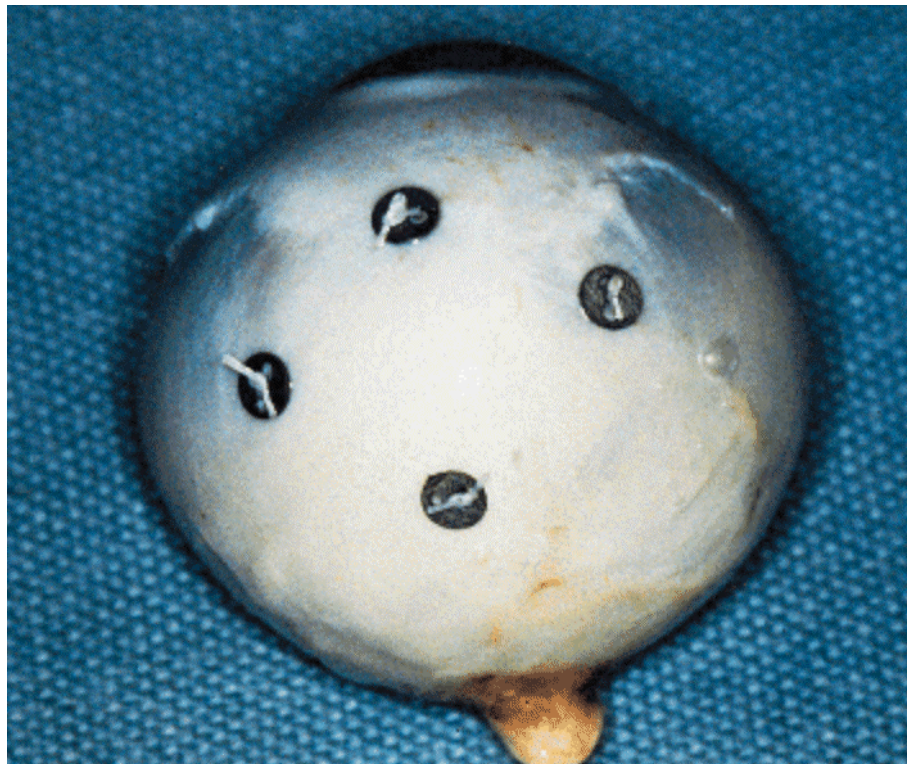


Abb. 1-8: Auf den Bulbus aufgenähte Tantalum-Clips an einem enukleierten Auge

Dabei ist es weniger das Ziel, exakt den Tumorrand zu markieren, es werden vielmehr Clips an charakteristischen Stellen in unmittelbarer Umgebung des Tumors positioniert. Auf einer fundoskopischen Fotografie wird durch den Operateur anschließend die Position der aufgenähten Clips eingezeichnet, wobei der Operateur in der Regel die Clips an charakteristischen Stellen anbringt, die er auf dem Fundusfoto gut wiederfindet.

Zusätzlich wird sonographisch der Abstand der Clips vom Sehnerven und Tumor bestimmt und die Skizze ggf. korrigiert. Das Fundusfoto ist eine Collage aus überlappenden Einzelfotos, die jeweils nur einen Teil des Augenhintergrundes abdecken. Durch Verändern der Aufnahmeposition der Kamera werden bis zu 20 Einzelbilder angefertigt, die zu einem Gesamtbild zusammengesetzt werden, welches einen Bereich von bis zu 6 Uhrzeiten umfassen kann (Abb. 1-9).

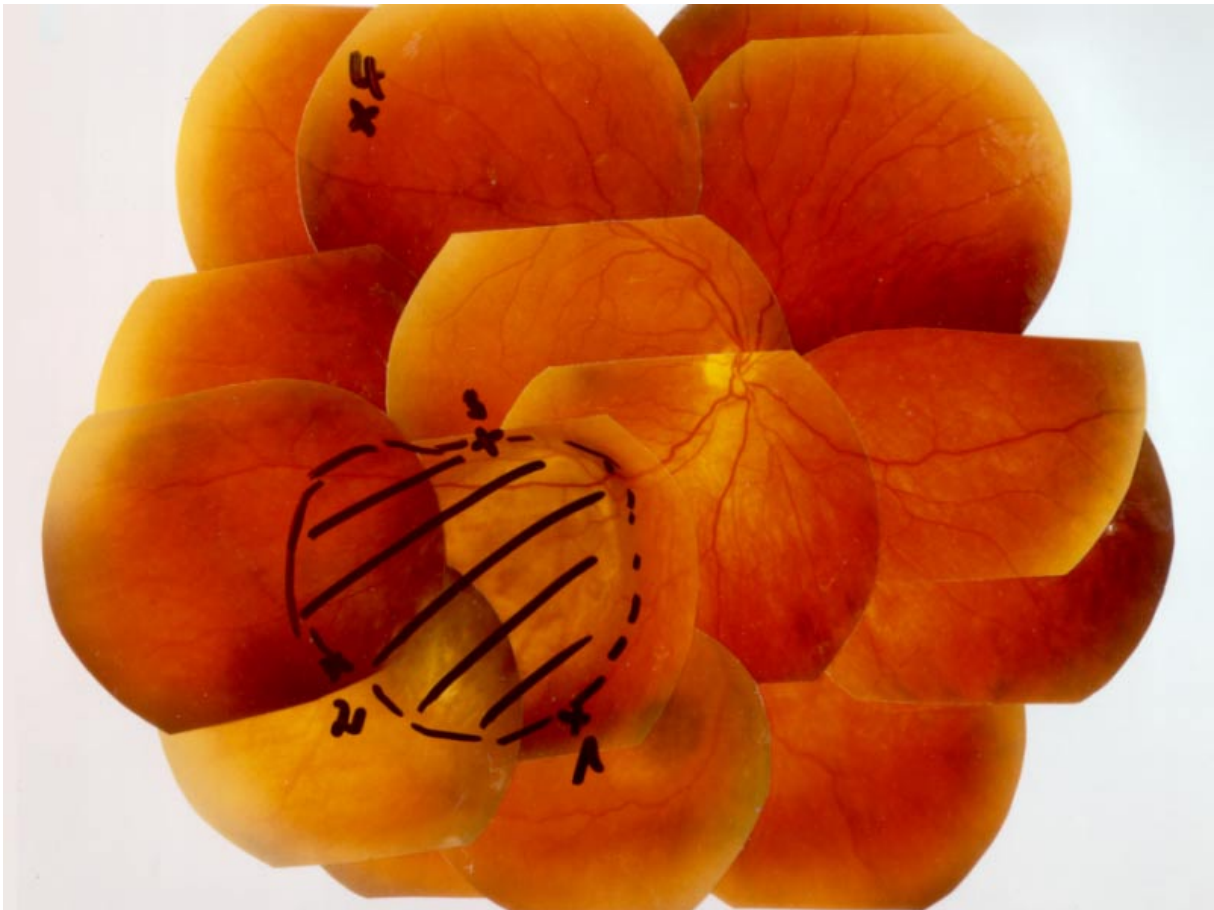


Abb. 1-9: Collage mehrerer Fundusfotos mit Markierung von drei Tantalum-Clips am Tumorrand sowie einem vierten Clip auf etwa 9.30 Uhr und Einzeichnung des Bestrahlungszielvolumens

Das Bestrahlungsfeld wird vorrangig anhand des ophthalmoskopisch sichtbaren Tumoranteils, aber auch unter Berücksichtigung von Daten aus sonographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen festgelegt. Es besteht aus dem vermuteten Tumor zuzüglich eines Sicherheitsaaumes, der standardisiert 2,5 mm beträgt [21]. Lediglich bei Ziliarkörpermelanomen wird ein Sicherheitsaum von 3 mm bevorzugt, eine Reduktion dieses Saumes erfolgt in Absprache zwischen Ophthalmologen und Strahlentherapeuten bei Tumoren, die sehr eng an den Sehnerven oder die Macula heranreichen. Das so eingezeichnete Bestrahlungsfeld wird zusammen mit weiteren Parametern, die zum größten Teil sono-

graphisch ermittelt werden (Abstand der Clips zum Sehnerven, Tumorprominenz), in das Bestrahlungsplanungsprogramm „Eyeplan“ eingegeben. Im Rahmen der eigentlichen Bestrahlungsplanung werden die Blickrichtung des Patienten bei der Bestrahlung, die Bestrahlungsrichtung, die Form der letzten Blende (Patientenkollimator), die individuell angefertigt wird, und die Bestrahlungstiefe festgelegt und optimiert. Bei der Planung sind die Risikoorgane Sehnerv, Macula und Linse in idealer Weise zu schonen, daher berechnet die Software für verschiedene Planvarianten die Dosisverteilung in allen relevanten Gewebeanteilen (Abb. 1-10).

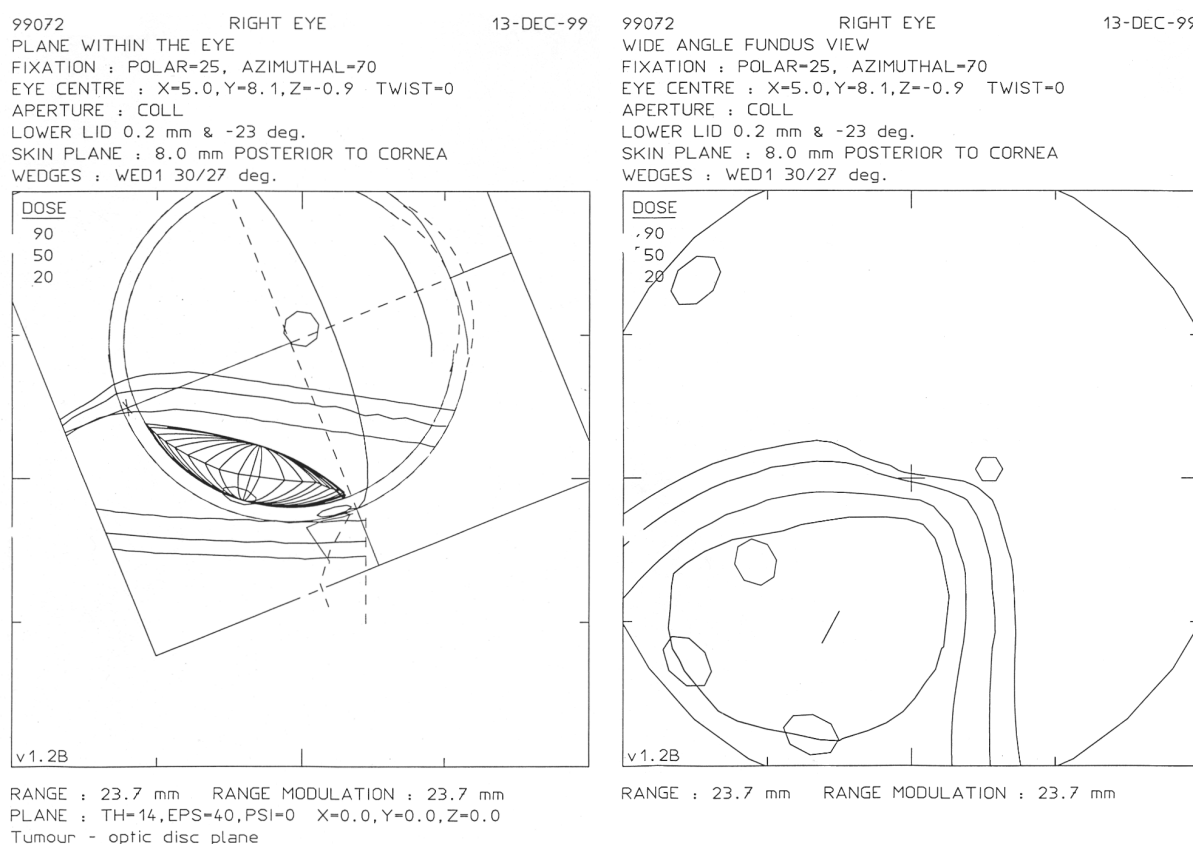


Abb. 1-10: Bestrahlungsplan in der Planungssoftware „Eyeplan“ aus zwei verschiedenen Blickrichtungen mit Leitstrukturen (Bulbuswand, Tumor, Sehnerv, Macula, Clips), Bestrahlungsvolumen und Isodosen

Der erstellte Bestrahlungsplan wird in Absprache zwischen Strahlentherapeuten und Ophthalmologen so lange variiert, bis eine optimale Dosis im definierten Tumervolumen erreicht ist und die Risikoorgane eine minimale Dosis erhalten. Der definitive Plan wird schließlich in die Bestrahlungseinrichtung übertragen und der entsprechende Kollimator individuell angefertigt.

Bei der ersten Sitzung am Bestrahlungsgerät wird eine individuelle Maske und ein Gebißabdruck angefertigt, um eine Fixierung des Kopfes zu erreichen (Abb. 1-11).



Abb. 1-11: Positionierung des Patienten in der Bestrahlungseinrichtung des Hahn-Meitner-Institutes

In einer Übungsphase lernt der Patient, eine speziell justierte Lichtquelle zu fixieren. Die Position des weiterhin beweglichen zu bestrahlenden Auges wird mittels Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen solange überprüft, bis die Markierungsclips mit der Sollposition des Bestrahlungsplans übereinstimmen (Abb. 1-12).

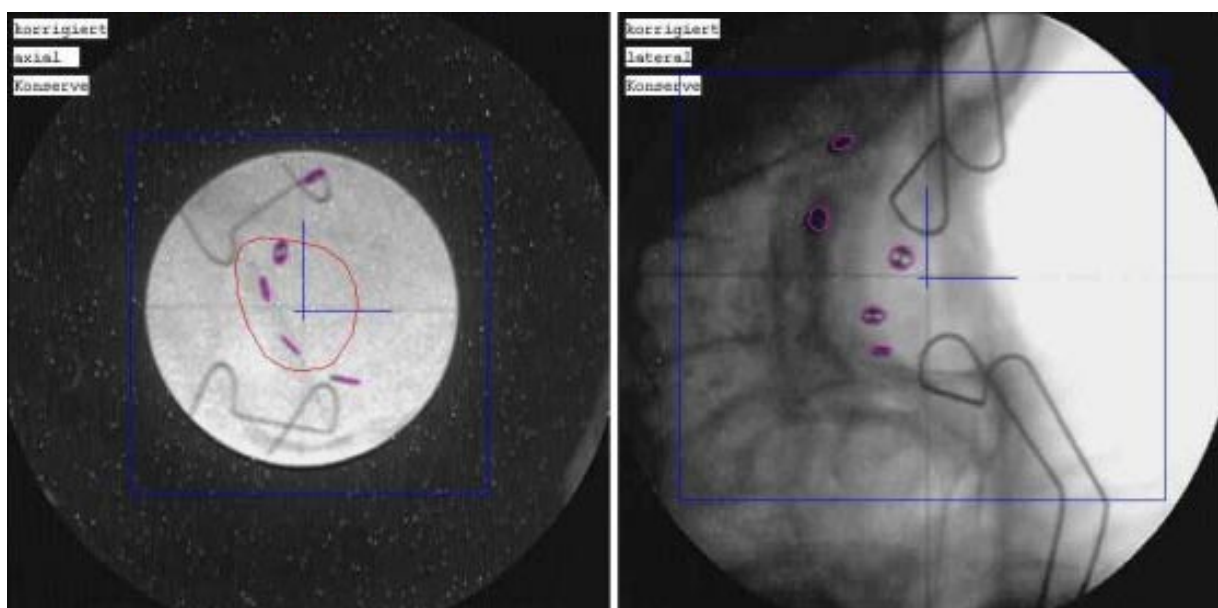


Abb. 1-12: Röntgenkontrolle der Tantalum-Clips am Bestrahlungsgerät vor Bestrahlungsbeginn

Der Vorgang der Positionierung des Auges während Fixierung des Lichtpunktes erfolgt in gleicher Weise an allen 4 Bestrahlungstagen und dauert je nach Kooperationsfähigkeit des Patienten zwischen 10 und 45 min. Die Genauigkeit der Positionierung liegt bei etwa 0,1 mm. Schon während der Übungsphase bzw. der Therapiesimulation gewöhnt sich der Patient an den Behandlungsablauf. Die fraktionierte Bestrahlung mit einer Dosis von 15 Gy selbst dauert nur etwa 30 s.

Während des Bestrahlungsvorganges wird ein vergrößertes Videobild der Pupille des zu bestrahlenden Auges auf einen Bildschirm im Kontrollraum übertragen und die Sollposition der Pupille markiert, um bei einer möglichen Bewegung des Auges den Strahl sofort unterbrechen zu können.

Die applizierte Gesamtdosis beträgt 60 Gy und wird durch eine fraktionierte Bestrahlung an 4 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht.

1.4 Ziel der Untersuchungen

Voraussetzung für die differenzierte Therapie von Aderhautmelanomen ist gleichermaßen eine zutreffende Differentialdiagnostik und ein präzises Tumorstaging. Da Melanome als einzige Tumorentität das paramagnetische Melanin enthalten, liegt die Messung des Melaningehaltes zur Abgrenzung gegenüber anderen Tumoren nahe. Die Erfahrungen mit Oberflächenspulen sind jedoch in der Literatur sehr begrenzt, insbesondere der radiologisch-histologische Vergleich steht noch aus. Die Differentialdiagnose der verschiedenen Tumorentitäten des Bulbus setzt die Kenntnis des Erscheinungsbildes der häufigsten Tumoren voraus, was bislang an größeren Kollektiven noch nicht erarbeitet wurde. Besondere diagnostische Probleme bereitet bislang der Nachweis eines bulbusüberschreitenden Wachstums, hier konkurriert die MRT mit dem Ultraschall. Die planimetrische summation-of-area-Methode ist zwar die zuverlässigste Methode zur Tumorummetrie, stellt aber gleichzeitig auch die zeitaufwendigste dar. Mit dem Nachweis vergleichbarer Meßergebnisse könnten alternative Verfahren zeitsparend eingesetzt werden.

Die Voraussetzung für eine präzise Tumorbehandlung mit Protonen ist von Seiten der Bestrahlungseinrichtung und der Patientenpositionierung prinzipiell gegeben, die Genauigkeit der Patientenpositionierung liegt im Bereich von 0,1 mm. Die Tumordefinition mittels Fundoskopie und sonographischer Messungen erscheint dagegen verbesserungswürdig und unzureichend angesichts der eng benachbarten Risikogewebe. Eine Alternative zur Bestrahlungsplanung mit dem Programm „Eyeplan“ existiert in dem Programm „Voxelplan“, das von einer Arbeitsgruppe des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg entwickelt wurde und eine Integration von Schnittbildern in die Planung ermöglicht. In der bislang verfügbaren Qualität waren CT und MRT allerdings nicht als Bestrahlungsgrundlage zu verwenden, was zum einen am geringen Weichteilkontrast der CT und der geringen Ortsauflösung der MRT, zum anderen aber an den anisotropen Voxeln beider Methoden liegt. Bei Schichtdicken von 2 bis 5 mm haben Voxel einer typischen CT- oder MRT-Untersuchung Stiffform, da sie in x- und y-Richtung eine Kantenlänge von 0,3 bis 0,5 mm haben. Ziel ist es jedoch, sog. isotrope Voxel zu erhalten, bei denen die Kanten in allen Raumebenen gleich lang sind und das Voxel Würfelform annimmt.

Bei der CT ist ein isotroper Datensatz für den Bulbus mit CT-Scannern der jüngsten Generation, den Multislice-CT-Geräten, möglich. Leistungsfähige Röntgenröhren und die gleichzeitige Detektion mehrerer Schichten mit speziellen Detektoren ermöglichen eine Schichtdicke von 0,5 mm über die erforderliche Untersuchungslänge in kurzer Zeit. Die apparativen Voraussetzungen sind mit dem Multislice-CT der Firma Siemens „Somatom Plus 4 Volume Zoom“ gegeben, die Akquirierung isotroper Voxel ist unter Verwendung von 0,5-mm-Schichten im Spiral-Modus möglich. Die Qualität der resultierenden Bilder muß mit Phantomuntersuchungen überprüft werden, insbesondere muß eine Kalibrierung der CT-Dichtewerte mit einem geeigneten Phantom vorgenommen werden.

Bei der MRT sind zwei Voraussetzungen für isotrope Datensätze zu erfüllen. Zum einen ist die Verwendung einer speziellen Oberflächenspule unerlässlich, wie sie bei der Diagnostik von Auge und Orbita eingesetzt wird, zum anderen ist ein Hochfeld-MRT mit schnellen Gradienten nötig, um in vertretbarer Zeit extrem dünnsschichtige Schnittbilder des Bulbus mit hohem Weichteilkontrast zu erhalten. Das mit schnellen Gradienten (Powertrack 6000 mit Gradientenschaltzeiten von 0,2 ms und einer Gradientenamplitude von 23 mT/m) ausgerüstete MRT der Firma Philips "Gyroscan ACS-NT" ist in der Lage, Schichtbilder mit einer minimalen Schichtdicke von 0,3 mm zu erstellen. Spezielle Oberflächenspulen mit kleinen Durchmessern sorgen für das erforderliche hohe Signal-Rausch-Verhältnis. Bei einer Schichtdicke von 0,3 mm ergibt sich zur Erzeugung isotroper Voxel bei einer Auflösung von 512 x 512 Pixeln ein Untersuchungsbereich von 150 mm bzw. bei einer Auflösung von 256 x 256 Pixeln ein Untersuchungsbereich von 75 mm. Dabei ist allerdings die Verwendung von Oberflächenspulen erforderlich, um Einfaltungen bei diesem kleinen Untersuchungsbereich zu vermeiden.

Die Visualisierung der verwendeten Clips in den bildgebenden Modalitäten ist Voraussetzung für die Bildfusion. Daher müssen Vorkehrungen getroffen werden, die Clips in CT und MRT möglichst artefaktarm darzustellen. Von Untersuchungen im Gesichtsbereich ist bekannt, daß metallische Fremdkörper sehr störende Aufhärungsartefakte verursachen können, so daß zu befürchten ist, daß die eingebrachten Clips deutliche Artefakte in CT und MRT hervorrufen. In der verfügbaren Nachbearbeitungssoftware des CT-Scanners ist zwar ein Algorithmus zur Artefaktunterdrückung implementiert, allerdings erfordert dieser eine Schichtdicke von mindestens 1,0 mm. Auf der einen Seite soll die Bildgebung entsprechend angepaßt werden,

auf der anderen Seite können neue Clipmaterialien auf ihre Eignung in CT und MRT getestet werden.

Eine Bildfusion der CT- und MRT-Datensätze ist aus verschiedenen Aspekten wünschenswert. Zum einen hat die Fusion CT/MRT bei der Protonenbestrahlungsplanung große klinische Bedeutung, da die ortsgenaue CT zur Überprüfung von MRT-Datensätzen dienen kann. Weiterhin können starke Metallartefakte der CT durch Fusion mit der MRT umgangen werden. Die Überprüfung der Genauigkeit bei der Bildfusion soll mit internen, aber auch externen Referenzmethoden erfolgen. Die Wertigkeit der unterschiedlichen Registrierungsmethoden soll an Phantom- aber auch an Patientenuntersuchungen überprüft werden.

2 Methodik

2.1 Diagnostik okularer Tumoren

Grundlage der Behandlung okularer Tumoren ist die sichere Differentialdiagnostik und ein zutreffendes Tumorstaging. Die erste Stufe der Diagnostik stellt in der Regel die indirekte Ophthalmoskopie durch den Augenarzt dar. Wenn der Blick in das Auge durch opaque Medien verlegt ist, hilft als zweite Stufe die Sonographie als A- oder B-Mode-Sonographie diagnostisch weiter. Erst als dritte Stufe kommen Schnittbildverfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Fragestellungen, die mit Hilfe der Sonographie und der Schnittbildverfahren beantwortet werden sollen, betreffen daher auch weniger die Differentialdiagnose als vielmehr die Frage nach dem Tumorstaging und prognostisch relevanten Faktoren.

2.1.1 Quantifizierung des Melaningehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT

Als das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium für den Nachweis eines Aderhautmelanoms in der MRT wurde in der Literatur sein charakteristisches Signalverhalten angesehen [1]. Da Melanome das Pigment Melanin enthalten, läßt sich in der T1-Gewichtung regelmäßig ein hohes und in der T2-Gewichtung ein niedriges Signal im Vergleich zum Glaskörper nachweisen [1,39,101]. Dieser Effekt läßt sich durch die paramagnetischen Eigenschaften des Melanins erklären, was zu einer Verkürzung sowohl der T1- als auch T2-Zeit führt. Allerdings fanden sich in größeren Studien einzelne Fälle mit amelanotischen Melanomen, die wegen des Fehlens oder geringen Anteils an Melanin nicht die typischen Kriterien erfüllten [1,26,148]. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß zumindest in einem bestimmten Bereich eine lineare Abhängigkeit zwischen Melaningehalt und Signalintensität in der MRT vorliegt. Bislang konnte dieser Zusammenhang nur an einem kleinen Patientenkollektiv dokumentiert werden [122]. Darüber hinaus gilt der Grad der Pigmentierung im Tumor als einer der prognostischen Faktoren des Aderhautmelanoms, wobei eine stärkere Pigmentierung einer schlechteren Prognose entspricht [5,87,106].

Eine vergleichende Studie der präoperativ magnetresonanztomographisch gefundenen Pigmentierung und des histologisch meßbaren Melaningehaltes sollte diesen Zusammenhang klären und die geeignete MR-Technik zur Quantifizierung des Melaningehaltes finden.

Bei 42 Patienten mit Aderhautmelanom, bei denen der Tumor durch eine Enukleation des Auges entfernt werden mußte, wurde diese vergleichende Studie durchgeführt. Bei allen Patienten (19 Frauen, 23 Männer, Alter 30-87 Jahre, Median 62 Jahre) wurde präoperativ u.a. eine Ophthalmoskopie und eine hochauflösende MRT-Untersuchung des betroffenen Auges durchgeführt [65].

Die MRT-Untersuchung wurde mit 1,5 T (Magnetom SP63, Siemens AG, Erlangen) unter Verwendung einer 5-cm-Oberflächenspule durchgeführt. Diese speziell für die Anforderungen der Orbitadiagnostik entwickelte linear polarisierte Empfangsspule ist durch eine nichtmagnetische Sicherung zur Verhinderung einer lokalen Überwärmung im Patienten geschützt [49,67,125]. Die Spule wurde parallel im Rahmen einer Studie zur verbesserten Darstellung von oberflächlichen Hauttumoren erfolgreich verwendet (Abb. 2-1) [84,85].

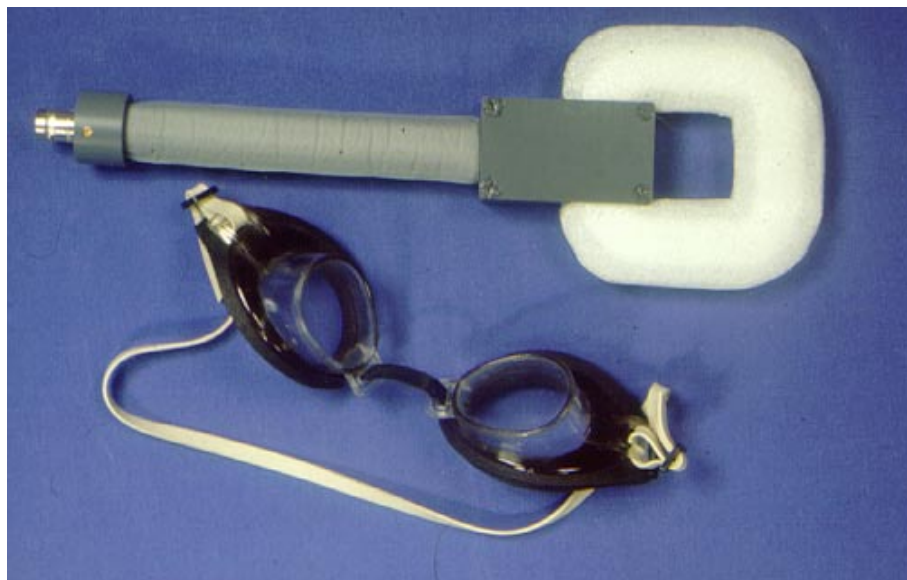


Abb. 2-1: Oberflächenspule für das Siemens Magnetom SP63 (5 cm Durchmesser) mit einer Schwimmbrille, die zur Fixierung der Spule am Patienten verwendet wird

Die Verwendung in der Augendiagnostik wurde von der lokalen Ethikkommission im Rahmen des Antragsverfahrens zur Förderung bei der Deutschen Krebshilfe genehmigt. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf des Patienten mit Hilfe von Reissäckchen seitlich fixiert und die Spule im Abstand von etwa 1 cm über dem betroffenen

Auge am Patienten befestigt. T2-gewichtete (n=25) und schnelle T2-gewichtete (n=17) sowie T1-gewichtete Sequenzen (n=42) wurden zunächst in transversaler Schichtführung durchgeführt. Nach Applikation von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Magnevist® (Schering AG, Berlin) wurde die T1-gewichtete Sequenz in transversaler und einer zusätzlichen Schichtebene wiederholt, die abhängig von der relativen Position des Tumors im Bulbus ausgerichtet war. Die Sequenzparameter wurden wie folgt verwendet:

- T1-gewichtete Sequenz: TR 600 ms, TE 20 ms, 3 Akquisitionen, Bandbreite 78 Hz, FOV 90 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Dauer 4:34 min
- T2-gewichtete Sequenz: TR 2300 ms, TE 90 ms, 1 Akquisition, Bandbreite 65 Hz, FOV 90 mm, Matrix 240 x 256 Pixel, Dauer 9:16 min
- schnelle T2-gewichtete Sequenz: TR 4600 ms, TE 20 ms, 1 Akquisition, Bandbreite 78 Hz, FOV 90 mm, Matrix 240 x 256 Pixel, Dauer 6:20 min

Bei der Auswertung der Signalintensitäten wurden zwei Ansätze verfolgt: Zum einen sollte die Pigmentierung quantitativ durch die Messung von Signalintensitäten innerhalb des Melanoms im Vergleich zum benachbarten Glaskörper bestimmt werden und zum anderen sollte der Pigmentierungsgrad über die visuelle Beurteilung des Tumors im Vergleich zum Glaskörper qualitativ eingeschätzt werden.

Für die quantitative Auswertung der Signalintensitäten wurden diese mittels einheitlich großer ROI jeweils in Melanom, Ablatio und Glaskörper für die nativen T1- und T2-gewichteten Sequenzen gemessen. In Fällen, bei denen eine unterschiedliche Pigmentierung innerhalb des Tumors auftrat, wurden ggf. mehrere Messungen vorgenommen. Anhand dieser Werte wurden weitere Parameter, wie beispielsweise das Verhältnis der Signalintensität der Melanome zum Glaskörper berechnet. Anhand dieses Quotienten wurden die Tumorareale in den T1-gewichteten Sequenzen in amelanotisch (Quotient bis 1,5), gering melaninhaltig (Quotient zwischen 1,5 und 2,0) und stark melaninisiert (Quotient über 2,0) eingeteilt und mit der Histologie verglichen. Entsprechend wurden für die T2-Gewichtung Grenzwerte von 0,5 (Untergrenze amelanotische Melanome) und 0,4 (Obergrenze stark melanotische Melanome) festgelegt.

Die qualitative Bewertung von Melanom und Begleittuberkulose bezüglich ihrer Signalintensität erfolgte im Vergleich zur Signalintensität des Glaskörpers. Dabei kam eine Klassifizierung von +2 (hyperintens), +1 (gering hyperintens), 0 (isointens), -1 (gering hypointens) und -2 (hypointens) zur Anwendung. Wenn innerhalb des Tumors deutliche Unterschiede in der Signalintensität vorlagen, wurden entsprechend mehrere Werte ermittelt. Anhand der bisherigen Erfahrungen und aufgrund von Literaturangaben wurde versucht, von den Signalintensitäten im Tumor auf den Melaningehalt zu schließen.

Nach der Enukleation wurden die Augen mit 4%igem Formaldehyd fixiert und in der Raumbene geschnitten, die der MR-Schichtführung am nächsten kommt. Die 5 mm dicken Schnitte wurden anschließend einer HE- und PAS-Färbung unterzogen. Die histopathologisch determinierte Pigmentierung der Tumoren wurde analog der MR-Einteilung klassifiziert, die die drei Stufen 2 (stark pigmentiert), 1 (gering pigmentiert) und 0 (amelanotisch) umfaßt. Bei inhomogen pigmentierten Tumoren wurden die Regionen jeweils einzeln beurteilt.

2.1.2 Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT

Da das aus der Literatur bekannte, typische MR-Erscheinungsbild der Aderhautmelanome nur einen Teil der Melanome erfaßt, stellte sich die Frage nach der bildmorphologischen Spannweite der Befunde beim Aderhautmelanom. Die Frage war insofern von Belang, da die magnetresonanztomographische Differentialdiagnose zu Aderhautmetastasen bislang allein aufgrund der angeblich unterschiedlichen Signalintensitäten gestellt wurde. Lediglich in Einzelfällen wurde bereits auf die Überlappung von Melanomen und Metastasen hingewiesen. Zum einen in Fällen, wo Metastasen in der T1-Gewichtung signalintensiver als gewöhnlich zur Darstellung kamen und bildmorphologisch Kriterien eines Melanoms erfüllten [23,28], und zum anderen bei amelanotischen Melanomen, die aufgrund ihres sehr geringen oder fehlenden Melaningehaltes bildmorphologisch für Metastasen gehalten wurden [1,26,74,148].

Zur besseren Einschätzung des einzelnen Bildbefundes wurde ein größeres Kollektiv konsekutiver Patienten mit Aderhautmelanomen untersucht. Ziel war die Erfassung der Häufigkeit verschiedener Tumor-assoziiierter Parameter auf der Grundlage der MRT. Die untersuchten Parameter umfaßten beispielsweise Ausdehnung, Form und Lage des Tumors

innerhalb des Bulbus, die Häufigkeit von begleitenden Netzhautablösungen und bulbus-überschreitendem Wachstum (retrobulbärer Tumor und Sehnervinfiltration), die Signalintensitäten von Bulbus, Melanom und Ablatio und das Ausmaß der Pigmentierung.

In einer prospektiven Studie wurden 200 Patienten (105 Frauen, 95 Männer, Alter 9-87 Jahre, medianes Alter 57 Jahre) mit ophthalmoskopisch gesichertem Aderhautmelanom kernspintomographisch mit einer Oberflächenspule untersucht. Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5-T-Tomographen (Siemens AG, Erlangen) mit einer 5 cm durchmessenden Oberflächenspule durchgeführt.

T2-gewichtete (n=57) oder schnelle T2-gewichtete (n=135) und T1-gewichtete (n=200) Sequenzen wurden zunächst in transversaler Schichtführung durchgeführt. Nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Magnevist® (Schering AG, Berlin) wurde die T1-gewichtete Sequenz in transversaler Ebene wiederholt und eine weitere Ebene abhängig von der Lage des Tumors innerhalb des Bulbus angefertigt. Folgende Sequenzparameter wurden verwendet:

- T1-gewichtete Sequenz: TR 600 ms, TE 20 ms, 3 Akquisitionen, Bandbreite 78 Hz, FOV 90 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Dauer 4:34 min
- T2-gewichtete Sequenz: TR 2300 ms, TE 90 ms, 1 Akquisition, Bandbreite 65 Hz, FOV 90 mm, Matrix 240 x 256 Pixel, Dauer 9:16 min
- schnelle T2-gewichtete Sequenz: TR 4600 ms, TE 20 ms, 1 Akquisition, Bandbreite 78 Hz, FOV 90 mm, Matrix 240 x 256 Pixel, Dauer 6:20 min

Bei der Auswertung der Melanome wurden die Größe, Form und Lage des Melanoms innerhalb des Bulbus und gegebenenfalls das Vorhandensein einer Begleitablato, eines extraokularen Wachstums und einer Optikusinfiltration vermerkt. Bezüglich ihrer Größe und Form wurden die Melanome in 3 Gruppen eingeteilt. Die Einteilung in die Größen-Kategorien "klein" (< 0,5 ml), "mittel" (0,5 bis 1,0 ml) und "groß" (> 1,0 ml) erfolgte näherungsweise anhand der Volumenbestimmung mit Hilfe dreier repräsentativer Tumordurchmesser ($\text{Volumen} = \text{Prominenz des Melanoms} \times \text{Durchmesser A} \times \text{Durchmesser B} / 2$). Bezüglich der Form wurden flache Melanome von runden oder hügelförmigen Melanomen und pilzförmigen Melanomen mit breiter Basis und durchbrochener Bruchscher Membran unterschieden (Abb. 2-2).

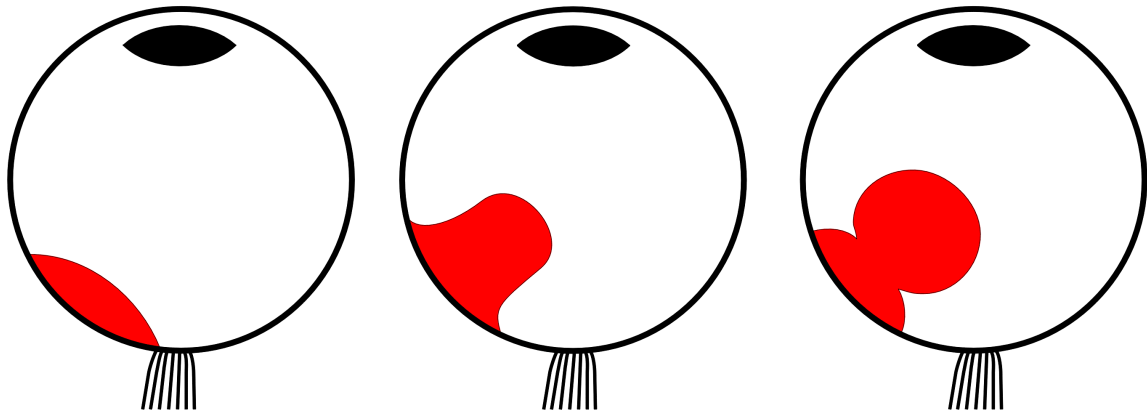


Abb. 2-2: Tumorformen, die bei Aderhautmelanomen beobachtet werden können

Bezüglich der Position des Tumors innerhalb des Bulbus wurden die Melanome in vier Gruppen unterteilt:

- Aderhautmelanome mit dem Hauptanteil des Tumors posterior bzw. zentral des Äquators
- Melanome mit dem Hauptanteil anterior des Äquators
- den Ziliarkörper infiltrierende Melanome (Schwerpunkt des Tumors außerhalb des Ziliarkörpers)
- vom Ziliarkörper ausgehende Melanome (Schwerpunkt innerhalb des Ziliarkörpers)

Aufgrund der Erfahrungen bezüglich der Quantifizierung der Pigmentierung wurde diese anhand der quantitativen Auswertung der nativen T1-gewichteten Sequenzen bestimmt. Dabei wurden die Signalintensitäten mittels einheitlich großer ROI („region of interest“) jeweils im Melanom (bei unterschiedlicher Pigmentierung ggf. mehrere Messungen), Glaskörper und ggf. Ablatio für die T1-gewichteten Sequenzen gemessen. Anhand dieser Werte wurden weitere Parameter, wie beispielsweise das Verhältnis der Signalintensität der Melanome zum Glaskörper berechnet. Anhand dieses Quotienten wurden die Tumorareale in amelanotisch (Quotient bis 1,5), gering melaninhaltig (Quotient zwischen 1,5 und 2,0) und stark melanotisch (Quotient über 2,0) eingeteilt [65].

Zusätzlich wurden die Signalintensitäten qualitativ beurteilt. Die qualitative Bewertung von Melanom und Begleitablato bezüglich ihrer Signalintensität erfolgte im Vergleich zur Signalintensität des Glaskörpers. Dabei kam eine Klassifizierung von +3 (deutlich

hyperintens), +2 (mäßig hyperintens), +1 (gering hyperintens), 0 (isointens), -1 (gering hypointens), -2 (mäßig hypointens) und -3 (deutlich hypointens) zur Anwendung.

2.1.3 Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren

Zur Erarbeitung differentialdiagnostischer Kriterien wurden Kollektive der häufigsten Tumorentitäten des Bulbus bei Erwachsenen, aber auch Kindern untersucht. Ziel war es wie bei den Aderhautmelanomen, die Häufigkeit verschiedener Tumorparameter auf der Grundlage der MRT zu erfassen. Die untersuchten Parameter umfaßten beispielsweise Größe, Form und Lage des Tumors innerhalb des Bulbus, die Häufigkeit von begleitenden Netzhautablösungen und bulbusüberschreitendem Wachstum sowie die Signalintensitäten von Tumor, Ablatio und Bulbus.

In einer prospektiven Studie wurden 22 Patienten mit Aderhauthämangiom, 36 Patienten mit Aderhautmetastasen und 43 Patienten mit Retinoblastom untersucht. Das Alter der Hämangiom-Patienten lag im Mittel bei 41 Jahren (10 Frauen, 12 Männer, Alter 8 bis 70 Jahre, medianes Alter 46 Jahre) und das der Metastasen-Patienten bei 54 Jahren (19 Frauen, 35 Männer, Alter 23 bis 85 Jahre, medianes Alter 58 Jahre). Bei den Retinoblastom-Patienten handelte es sich erwartungsgemäß überwiegend um Kinder und jugendliche Patienten mit einem mittleren Alter von 37 Monaten (15 weibliche und 28 männliche Patienten, Alter 1 Woche bis 20 Jahre, medianes Alter 20 Monate). Die MRT-Untersuchung wurde mit einer 5 cm Oberflächenspule an einem 1,5-T-Tomographen (Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Zur Anwendung kamen wie bei der Untersuchung der Aderhautmelanome T2-gewichtete oder schnelle T2-gewichtete und T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen vorwiegend in transversaler Schichtführung. Nach intravenöser Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels (0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA) wurde die T1-gewichtete Sequenz in transversaler Ebene wiederholt und zusätzlich in einer weiteren Ebene abhängig von der Lage des Tumors innerhalb des Bulbus angefertigt.

Um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Melanome zu erhalten, wurden die ausgewerteten Parameter überwiegend beibehalten [64]. Zunächst wurde die Zahl der Tumoren pro Auge und das Vorliegen einer Netzhautablösung festgehalten, da insbesondere

bei Aderhautmetastasen mit einem multilokulären Befall zu rechnen war. Jeder einzelne Tumor wurde separat bezüglich Größe, Form und Position des Tumors innerhalb des Bulbus sowie bezüglich des Vorliegens eines bulbusüberschreitenden Wachstums beurteilt. Die Größenkategorien der Tumoren wurden wie bei den Melanomen gewählt (kleiner 0,5 ml, zwischen 0,5 und 1,0 ml und größer 1,0 ml). Das Volumen wurde dabei entweder mit Hilfe von drei repräsentativen Durchmessern oder planimetrisch mit der "summation of area"-Methode bestimmt [45]. Die Klassifikation der Tumorformen mußte gegenüber der Auswertung der Melanome um eine Form erweitert werden, da bei Metastasen eine Tumorform gehäuft auftrat, die bei der Auswertung der Melanome nicht beobachtet wurde. Über die Tumorformen "flach", "hügelförmig" und "pilzförmig" hinaus wurde eine rasenartige Wachstumsform definiert, bei der das Verhältnis von Tumorbasis zu Tumorprominenz größer oder gleich 4 ist und damit als Subtyp der flachen Tumorform anzusehen ist. Bezüglich der Tumorposition wurde unterschieden zwischen Tumoren mit dem Zentrum anterior oder posterior des Bulbusäquators. Die Tumoren anterior des Äquators wurden weiter unterteilt in Tumoren mit oder ohne Ziliarkörperinfiltration und solche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund ihres Schwerpunktes (Kreuzungspunkt der größten Durchmesser) aus dem Ziliarkörper hervorgehen.

Für den Vergleich der Signalintensitäten wurde das Verhältnis des Signals innerhalb des Tumors und des Signals des angrenzenden Glaskörpers in der T1-Gewichtung qualitativ beurteilt. Dabei kam eine Klassifizierung von +3 (deutlich hyperintens), +2 (mäßig hyperintens), +1 (gering hyperintens), 0 (isointens), -1 (gering hypointens), -2 (mäßig hypointens) und -3 (deutlich hypointens) zur Anwendung. Für die T2-gewichteten Sequenzen wurde eine identische Einteilung gewählt.

2.1.4 Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum

Neben der Tumorausdehnung ist die lokale Ausbreitung von Aderhautmelanomen die wichtigste Staginginformation. Drei Formen des bulbusüberschreitenden Wachstums werden dabei unterschieden: Bei der tiefen Sklerainfiltration handelt es sich um die leichteste Form des bulbusüberschreitenden Wachstums und ist nach bisherigen Erkenntnissen mit den bild-

gebenden Verfahren nicht nachweisbar, sondern eine rein histologische Diagnose. Die klassische Form des bulbusüberschreitenden Wachstums ist der extraokulare Tumor, der durch eine makroskopisch sichtbare Raumforderung meist in der Nähe von Vortexvenen am hinteren Augenpol charakterisiert ist. Die Sehnervinfiltration schließlich tritt bei sehr papillennahen Tumoren in Form einer prä- oder postlaminären Infiltration auf.

Da sowohl ein extraokulares Tumorwachstum als auch eine Sehnervinfiltration eine bulbuserhaltende Therapie in der Regel in Frage stellen, muß die sichere prätherapeutische Erkennung dieser Formen das Ziel sein. Die Sonographie gilt zwar bislang als die geeignete Methode zum Nachweis eines extraokularen Tumorwachstums, für die MRT ist aber aufgrund des hohen Weichteilkontrastes eine verbesserte Nachweiswahrscheinlichkeit zu vermuten.

Ziel war eine prospektive Studie mit der Frage, welche Sensitivität und Spezifität MRT und Ultraschall beim Nachweis eines extraokularen Tumorwachstums bei Aderhautmelanomen haben.

70 Patienten mit einem Aderhautmelanom wurden in einer prospektiven Studie mit A- und B-Mode-Sonographie sowie mit der MRT untersucht. Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5-T-Gerät (Magnetom SP 63, Siemens AG, Erlangen) durchgeführt, wobei Oberflächenspulen mit einem Durchmesser von 11 cm (n=21) oder 6 cm (n=49) verwendet wurden. Es wurden native T1-gewichtete Sequenzen (TR 600 ms, TE 20 ms, 2 mm Schichtdicke, 2 Akquisitionen), T2-gewichtete Sequenzen (TR 2600 ms, TE 120 ms, 2 mm Schichtdicke, 1 Akquisition) oder schnelle T2-gewichtete Sequenzen (TR 4600 ms, TE 120 ms, 2 mm Schichtdicke, 2 Akquisitionen) bei jedem Patienten durchgeführt. Vor Kontrastmittelgabe wurden die T1- und T2-gewichteten Sequenzen in transversaler Schichtführung angewandt, nach intravenöser Gabe von 0,1 mmol/kg KG Magnevist® (Schering AG, Berlin) wurde die T1-gewichtete Sequenz in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene wiederholt. Die Diagnose eines extraokularen Wachstums wurde gestellt, wenn eine retrobulbäre Raumforderung mit Kontakt zum Bulbus in enger Nachbarschaft zum intraokularen Tumor nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich wurde gefordert, daß der extraokulare Tumor die gleiche Signalintensität wie der intraokulare Tumoranteil aufweisen soll und sich vom retrobulbären Fett deutlich unterscheiden soll. Eine Optikusinfiltration wurde in den Fällen

diagnostiziert, in denen ein Tumorenancement im proximalen Anteil des Sehnerven nachgewiesen wurde.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem Ophthascan Mini A bzw. Mini B (Biophysics Medical, Clermont-Ferront, Frankreich) durchgeführt. Sowohl eine A-Mode-Sonographie (mit 8 MHz) als auch eine B-Mode-Sonographie (mit 10 MHz) gehörten zum Untersuchungsprotokoll. A-Mode-Bilder bestehen aus einer eindimensionalen Abbildung von Echos aus unterschiedlich hohen Zacken, wobei die einzelnen Zacken abhängig sind von Reflexivität, Lokalisation und Größe der anatomischen Strukturen. Der normale Bulbus wird durch drei Zacken repräsentiert, die durch Retina, Choroidea und Sklera verursacht werden. Bei einem Melanom fehlt die choroidale Zacke aufgrund der Tumorpräsenz. Die Diagnose eines extraokularen Tumors auf der Basis der A-Mode-Sonographie wird gestellt, wenn nach der skleralen Zacke statt des zu erwartenden hohen Echos des Fettkörpers ein niedriges Echo folgt. Die zweidimensionale Darstellung der Echos erfolgt in der B-Mode-Sonographie, die damit den anderen Schnittbildverfahren ähnelt. Ein extraokulares Tumorwachstum ist hier gekennzeichnet durch eine Diskontinuität in der Sklera und ein hyporeflexives Areal in enger Nachbarschaft des Bulbus. Eine Erweiterung des peripheren Anteils des Sehnerven wurde als Hinweis für eine Sehnervinfiltration angesehen [48].

Die Diagnose des Vorliegens oder des Fehlens eines bulbusüberschreitenden Wachstums wurde durch histologische Sicherung (n=13) oder durch Ophthalmoskopie und Operation (n=57) gesichert [48]. Die gesicherten Fälle mit bulbusüberschreitendem Wachstum wurden mit den magnetresonanztomographischen und sonographischen Befunden verglichen.

2.1.5 Genauigkeit der MRT bei der Tumorumetrie

2.1.5.1 In-vitro-Experiment an isolierten Schweineaugen

Die Bestimmung des Tumorumens bei Melanomen ist zum einen bei der Indikationsstellung für die zu wählende Therapie und zum anderen als Verlaufsparameter nach Strahlentherapie von Bedeutung. Der Vergleich von prä- und postoperativen Tumorumina, wie es in verschiedenen Arbeiten [6,94] beschrieben wurde, birgt entscheidende

Nachteile in sich, da das resezierte Gewebe schrumpfen kann und das Verhältnis von gemessenem und entferntem Gewebe Unsicherheiten unterworfen ist. Außerdem ist dieser Ansatz nicht möglich bei Tumoren, die in der Regel keiner chirurgischen Therapie zugeführt werden.

Zur Überprüfung der Genauigkeit der MRT bezüglich der Tumorummetrie wurde nach einem Tiermodell gesucht, mit dem definierte Volumina bestimmt werden können. Als Phantom wurden isolierte Schweineaugen verwendet, die Schlachthoftieren entnommen wurden. Diese Tiere wurden im Rahmen der Fleischproduktion getötet und nicht mit dem Ziel der Augenentnahme und -untersuchung.

Die zu volumetrierenden Tumoren wurden durch Injektion einer Mischung aus 60 g wasserbasierter Handcreme (Nivea, Beiersdorf, Hamburg) und 0,5 ml Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering AG, Berlin) in die Schweineaugen erzeugt. Die so dotierte Handcreme wurde in eine 2-ml-Spritze aufgezogen und mit Hilfe einer 1,8 mm durchmessenden Kanüle in enger Nachbarschaft zur Bulbuswand injiziert. Insgesamt wurden 25 Schweineaugen entsprechend präpariert und die Injektionen ophthalmoskopisch kontrolliert. Zur Erzeugung unterschiedlicher Tumorummetrien wurde die injizierte Masse variiert, die Volumina reichten von 0,05 ml bis 3,0 ml.

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1,5-T-Gerät (Magnetom SP 63, Siemens, Erlangen) durchgeführt, zur Anwendung kam die für die routinemäßige Bulbusdiagnostik verwendete linear polarisierte Oberflächenspule mit einem Durchmesser von 4 cm. Als Untersuchungssequenz wurde eine T1-gewichtete Spinecho-Sequenz mit einer niedrigen Bandbreite von 78 Hz ausgewählt, wobei die folgenden Parameter verwendet wurden: Pulsrepetitionszeit (TR) 600 ms, Echozeit (TE) 20 ms, 2 Akquisitionen, field of view (FOV) 60 mm, Matrix 256 x 256 Pixel, Schichtdicke 2 mm, kein Abstand zwischen den Schichten. Die Entwicklung dieser für die Bulbusdiagnostik optimierten Technik ist in der Literatur beschrieben [50].

Nach der Übertragung der MRT-Bilddaten auf eine separate Workstation (Indy, Silicon Graphics, Mountain View, USA) wurden die Tumoren jeweils mittels einer Schwellenwert-Methode („region growing“) von 3 unabhängigen Auswertern segmentiert, die das injizierte

Volumen nicht kannten. Nur in Problembereichen wurde die automatische Segmentierung von Hand korrigiert. Die injizierte Raumforderung war auf 2 bis maximal 7 Schichten sichtbar. Aus dem Produkt der summierten segmentierten Flächen wurde das Gesamtvolumen der Raumforderungen bestimmt (sogenannte "summation of area"-Methode) [45].

Verglichen wurden die injizierten mit den volumetrisch ermittelten Volumina, wobei zusätzlich die Größe und Form des Tumors berücksichtigt wurde.

2.1.5.2 In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen

Da die planimetrische Volumetrie zwar eine relativ zuverlässige, aber auch verhältnismäßig zeitaufwendige Methode zur Bestimmung der Tumorumfänge ist, wurde untersucht, ob die Bestimmung des Tumorumfanges mit Hilfe von drei repräsentativen Tumordurchmessern eine hinreichende Genauigkeit bietet.

Bei insgesamt 42 Patienten mit einem Aderhautmelanom und 20 Patienten mit einer Aderhautmetastase wurde das Tumorumfang jeweils mit beiden Methoden bestimmt. Für den angestrebten Vergleich der Tumorumfänge wurde die T1-gewichtete Sequenz vor oder nach Kontrastmittelgabe verwendet. Für die Volumenbestimmung mit Hilfe dreier repräsentativer Tumordurchmesser wurde an der MRT-Auswertekonzole jeweils die Bildebene aufgerufen, auf der der jeweilige Durchmesser am besten abgebildet war. Tumorbasis und Tumorprominenz waren in der Regel in einer Schichtorientierung meßbar, während der dritte Durchmesser in einer senkrecht dazu stehenden Ebene bestimmt wurde. Das Volumen ergibt sich aus der in der Medizin üblichen vereinfachten Formel für ellipsoide Körper aus dem Produkt der drei Durchmesser geteilt durch zwei. Für die planimetrische Bestimmung wurden die Bilddaten der transversalen Schichtführung auf eine separate Workstation übertragen und dort ausgewertet. Nach halbautomatischer Segmentierung wurde das Gesamtvolumen durch Multiplikation der aufsummierten Einzelflächen mit der Schichtdicke bestimmt.

2.2 Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren

Da mit der Protonenbestrahlung eine sehr hohe Präzision in allen drei Raumebenen möglich ist, werden auch an die zugrundeliegende Bildgebung hohe Qualitätsansprüche gestellt. Isotrope Voxel erscheinen für alle Schnittbildverfahren als Voraussetzung, d.h. das in der modernen bildgebenden Diagnostik übliche Mißverhältnis zwischen der Kantenlänge des dargestellten Voxel in der Schnittebene und der Schichtdicke wird überwunden. So ist beispielsweise bei einer normalen CT-Untersuchung des Schädels die Kantenlänge eines Voxels in der Transversalebene bei einem Untersuchungsbereich von 250 mm und einer Bildauflösung von 512 x 512 Pixeln etwa 0,5 mm in x- und y-Richtung und die Schichtdicke und damit die z-Richtung 5 mm. Wenn mit der MRT eine minimale Schichtdicke von 0,3 mm möglich ist, ergeben sich isotrope Voxel bei vorgegebener Auflösung von 512 x 512 Pixeln und einem Untersuchungsbereich von 170 mm. Zur Vermeidung von sogenannten Einfaltungen ist bei einem reduzierten Untersuchungsbereich allerdings die Verwendung einer Oberflächenspule mit ausreichender Signalausbeute erforderlich. Bei der CT sind Schichtdicken von minimal 0,5 mm möglich, d.h. ein isotroper Datensatz wird bei einer Bildauflösung von 512 x 512 Pixeln und einem field of view (FOV) von 256 mm erreicht.

2.2.1 Erstellung isotroper MRT-Datensätze

2.2.1.1 Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe

Die Verwendung spezieller Oberflächenspulen, deren Durchmesser dem Untersuchungsbereich angepaßt ist, stellt einen der entscheidenden Entwicklungsschritte der MR-Diagnostik dar. Nur mit Oberflächenspulen kann ein stark eingegrenzter Untersuchungsbereich in vertretbarer Zeit mit hoher räumlicher Auflösung untersucht werden. Während es bei Verwendung einer großen Spule (beispielsweise einer Kopfspule) bei kleinem Untersuchungsbereich zu sogenannten Einfaltungen, d.h. Projektionen des außerhalb des Untersuchungsbereiches gelegenen Strukturen in das Bild hinein, kommt, ist bei Verwendung einer Oberflächenspule mit einem angemessenen Untersuchungsbereich nicht mit Einfaltungen zu rechnen, da das Signal am Rand des Untersuchungsgebietes und außerhalb davon stark abfällt.

Für die Orbitadiagnostik bieten sich zwei Oberflächenspulen in der MRT-Diagnostik an, nämlich Spulen, die gleichzeitig beide Orbitae abbilden (sog. Orbita-Spulen), und Spulen, mit denen eine Orbita überlagerungsfrei untersucht werden kann (sog. Bulbus-Spulen). Die Spulen unterscheiden sich in der Regel durch ihre Eindringtiefe und den Bereich ihrer Ausleuchtung, was allerdings bei der Diagnostik von Bulbustumoren kein Problem darstellt. Es sollte daher der Nutzen einer Oberflächenspule evaluiert werden, die speziell für die Bedürfnisse der Bulbusdiagnostik entwickelt wurde und einen Durchmesser von nur 5 cm aufwies.

In einer prospektiven Studie wurden zwei Spulenmodelle verglichen, die einen Durchmesser von 8 cm und 5 cm aufwiesen (Abb. 2-3).



Abb. 2-3: Oberflächenspulen für das Philips Gyroscan (8 cm und 5 cm Durchmesser)

An insgesamt 20 Patienten wurden im Rahmen des Tumorstagings bei Aderhautmelanomen eine T1-gewichtete transversale Sequenz vor Kontrastmittelgabe mit identischen Parametern mit beiden Spulen durchgeführt. Auch das Bildfeld (FOV) wurde bei beiden Spulen identisch gewählt, um auch hier gleiche Voraussetzungen zu schaffen. Die Gefahr von geringen Einfaltungen wurden dabei in Kauf genommen.

Folgende Untersuchungsparameter kamen zur Anwendung: T1-gewichtete 3D-Sequenz mit TR 350 ms, TE 14 ms, Flipwinkel 90°, Matrix 256 x 512 Pixel, TSE-Faktor 5, FOV 75 mm, RecFOV 80%, Scan Percentage 70%, Schichtdicke 1 mm, 40 Schichten, Dauer 3:10 min. Gemessen wurde in den Schichtbildern die Signalintensität und deren Standardabweichung in einer „region of interest“ innerhalb des Glaskörpers, des Tumors und in Luft. Aus den gemessenen Werten wurde das Signal-Rausch-Verhältnis jeweils für Tumor und Glaskörper und das Kontrast-Rausch-Verhältnis Tumor zu Glaskörper berechnet und für die unterschiedlichen Spulen verglichen.

2.2.1.2 MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit

Eine hohe anatomische Genauigkeit ist in der MRT nur bei optimalen Bedingungen in einem sehr homogenen Magnetfeld zu erwarten. Diese Voraussetzungen sind insbesondere mit den großen Spulen (Körperspule und Kopfspule) zu erzielen, wohingegen die Magnetfeldhomogenität bei kleinen Spulen fraglich ist. Insbesondere in den Randbereichen werden räumliche Verzerrungen vermutet, die zu einer konvexen oder konkaven Verziehung der normalerweise parallelen Magnetfeldlinien führen. Da diese Charakteristika für unterschiedliche Oberflächenspulen verschieden sein können, wurde für die verwendete Spule ein geeignetes Phantom entworfen, mit dessen Hilfe die geometrische Genauigkeit der Spule untersucht werden sollte.

In einen 11 x 11 x 6 cm großen Plexiglasblock wurden von der quadratischen Seite aus in einer gitterartigen Anordnung 10 x 10 Vertiefungen gebohrt, die einen Durchmesser von jeweils 2 mm aufwiesen (Abb. 2-4).

Die Bohrungen wurden so vorgenommen, daß der Abstand der Mittelpunkte jeweils 10 mm betrug. Die Bohrungen wurden etwa 5,5 cm tief eingebracht, was sich bezüglich der Bohrgenauigkeit bereits als problematisch herausstellte. Während die Bohrlöcher genau im Abstand von 10 mm begonnen wurden (Abstand der Mittelpunkte), kam es technisch bedingt in der Tiefe der Bohrung zu Abweichungen von bis zu 2 mm. Die Positionen der Spitze der Bohrungen in der Tiefe wurde daher photographisch festgehalten, digitalisiert und bei der Auswertung berücksichtigt.

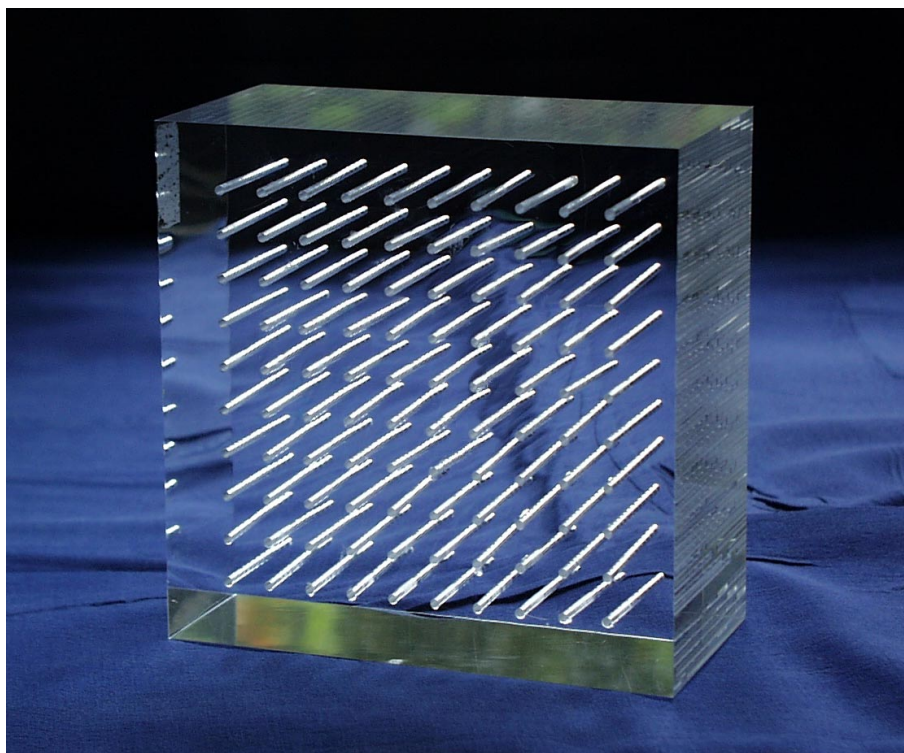


Abb. 2-4: Plexiglas-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit

Die 100 Bohrungen wurden mit verdünntem Gadolinium-DTPA blasenfrei gefüllt, wobei sich eine Verdünnung von 1:50 bis 1:100 als praktikabel erwiesen hat. Die 5-cm-Oberflächenspule wurde direkt auf das Phantom aufgelegt und es wurden koronare T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen, d.h. Schichten im rechten Winkel zu den Bohrungen angefertigt. Die Sequenzparameter wurden vergleichbar mit denen aus der Bulbus-Diagnostik gewählt. Insgesamt wurde ein lückenloser Bilderstapel mit 50 Schichten akquiriert, die Schichtdicke der Einzelschichten betrug 0,6 mm. Die resultierenden Bilder wurden nach Transfer auf eine separate Workstation digital verarbeitet und mit einem Gitternetz zur visuellen Kontrolle der geometrischen Abweichungen versehen, wobei die technisch bedingten Abweichungen der Bohrungen berücksichtigt wurden.

2.2.1.3 Schichtdickenphantom

Da die Genauigkeit der Bestrahlungsplanung bei der Protonenbestrahlung im Submillimeterbereich liegt, wird an die Bildgebung ein ähnlich hoher Genauigkeitsmaßstab angelegt. Während die räumliche Auflösung in x- und y-Richtung verhältnismäßig eindeutig über den abgebildeten Bereich und die Matrix-Größe definiert und überprüfbar ist, bestehen Unsicher-

heiten bei der Zuverlässigkeit der vom Gerätehersteller angegebenen nominellen Schichtdicken. Ziel war es daher, ein Phantom zu entwickeln, mit dem die tatsächlich gemessenen Dicken der für die Therapieplanung erforderlichen sehr dünnen Schichten überprüft werden können.

In der Literatur wurde ein Phantom beschrieben, mit dem eine Folge von MR-Schichten bezüglich ihrer Schichtdicke evaluiert werden konnte [40]. Bei diesem Phantom handelte es sich um eine Reihe von 2 mm dicken Plexiglasscheiben, die jeweils eine oder mehrere 12° breite Aussparungen enthielt, die in einem bestimmten Muster angeordnet waren. Das Phantom wurde in einem Behälter gelagert, der eine Kupfersulfat-Lösung enthielt, wobei auf einen Liter destilliertes Wasser ein Gramm Kupfersulfat gelöst wurde. Da sich das gelöste Kupfersulfat in die Aussparungen verteilte, konnten durch Anfertigung transversaler Schichten parallel zu den Scheiben aufgrund von Partialvolumeneffekten pro Bild mehrere versetzte Kupfersulfat-gefüllte Aussparungen nachgewiesen werden. Bei einer vorgegebenen Dicke der Plexiglas-Scheiben von 2 mm ergab sich die reale Schichtdicke aus der Zahl der abgebildeten Aussparungen multipliziert mit 2 mm. Mit diesem Phantom konnten sinnvollerweise Schichtdicken ab 4 mm untersucht werden, geringere Schichtdicken wären nicht zu differenzieren gewesen.

Gesucht wurde daher nach einer Versuchsanordnung, mit der Schichtdicken von 0,3 mm untersucht und überprüft werden können. In einem Vorversuch wurden zehn 0,1 mm dicke Kunststofffolien (Overheadfolien) mit entsprechenden Kerben versehen und versetzt gestapelt. Da nicht zu erwarten war, daß die verdünnte Kontrastmittellösung in den 0,1 mm breiten Raum zwischen zwei Folien fließt, wurde das Testphantom zunächst in den Behälter mit der Kontrastmittellösung getaucht. Durch Auffächern der einzelnen Scheiben wurde die Lösung zwischen die einzelnen Folien gebracht. Der Stapel mit den 10 Scheiben (plus Grund- und Deckplatte) wurde anschließend manuell zusammengepreßt, aus der Lösung genommen und zwischen zwei Plexiglasscheiben gelagert. Der so entstandene Block wurde in der MRT untersucht und auf den Schichten parallel zu den Scheiben konnten die 0,1 mm dicken Kontrastmittel-gefüllten Segmente dargestellt werden. Allerdings konnte durch den geringen Anpressdruck das Eindringen von Luftblasen nicht verhindert werden, außerdem wurde Kontrastmittel bildgebend, welches zwischen den Scheiben als dünner Film außerhalb der Kerben verblieben war (Abb. 2-5).

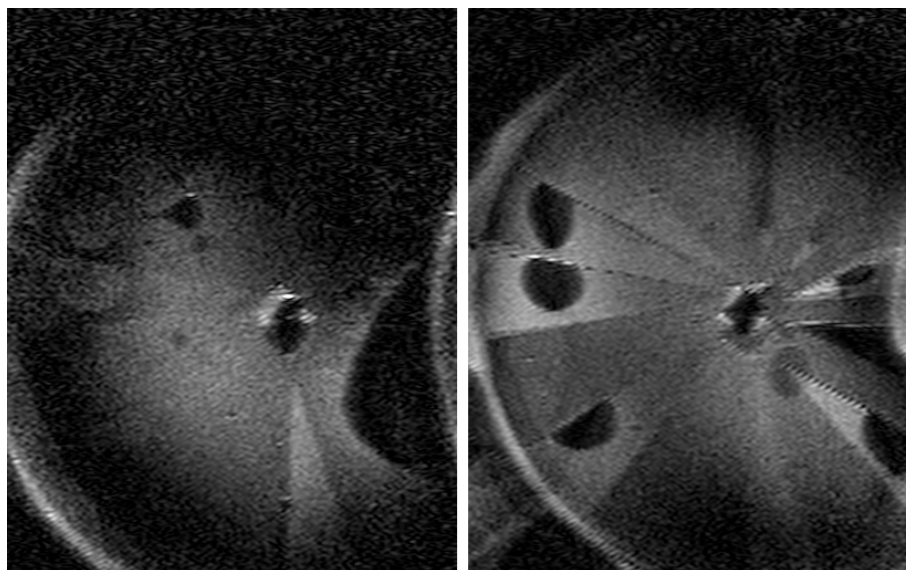


Abb. 2-5: Schichtdicken-Phantom für die MRT (Testmessung) an 10 Scheiben

Aufgrund der Erfahrungen mit dem Testphantom wurde ein Phantom bestehend aus 306 Einzelscheiben gebaut. Aus jeder Scheibe wurde erneut nur eine Kerbe ausgeschnitten, von einer Schicht zur nächsten wurde die Kerbe um $22,5^\circ$ versetzt angebracht, so daß pro Umdrehung 16 Kerben vorhanden waren (Abb. 2-6).

Insgesamt mußten 3 verschiedene Sorten von Scheiben angefertigt werden. Um die erforderliche Genauigkeit zu erzielen, wurden die Scheiben mittels eines Laserssystems geschnitten. Als Führung wurde im Zentrum der Scheiben einheitlich ein 10 mm großes Quadrat ausgeschnitten, um die Einzelscheiben auf einem Plexiglasstab mit entsprechendem quadratischen Querschnitt aufzureihen. Das Phantom wurde so aufgebaut, daß der Block mit den 306 Folien nach Flutung mit der Kontrastmittellösung durch 4 Schrauben mit definiertem Druck komprimiert werden konnte (Abb. 2-7).

Die Messung des Phantoms wurde mit T1-gewichteten Sequenzen unterschiedlicher Schichtdicke durchgeführt, die Spanne reichte von 0,3 mm bis 0,6 mm. Folgende Untersuchungsparameter kamen zur Anwendung: T1-gewichtete 3D-Sequenz mit TR 350 ms, TE 14 ms, Flipwinkel 90° , Matrix 256 x 512 Pixel, TSE-Faktor 5, FOV 90 mm, RecFOV 80%, Scan Percentage 70%.

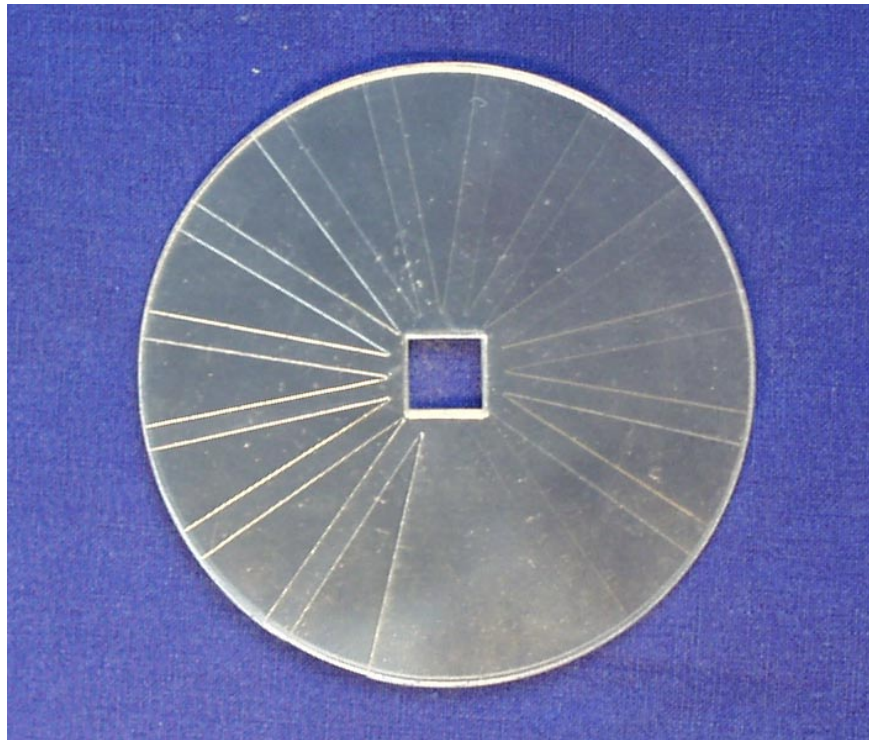


Abb. 2-6: 16 exemplarische Schichten des Schichtdicken-Phantoms, mit den keilförmigen Aussparungen, die von Schicht zu Schicht um $22,5^\circ$ treppenartig verschoben sind

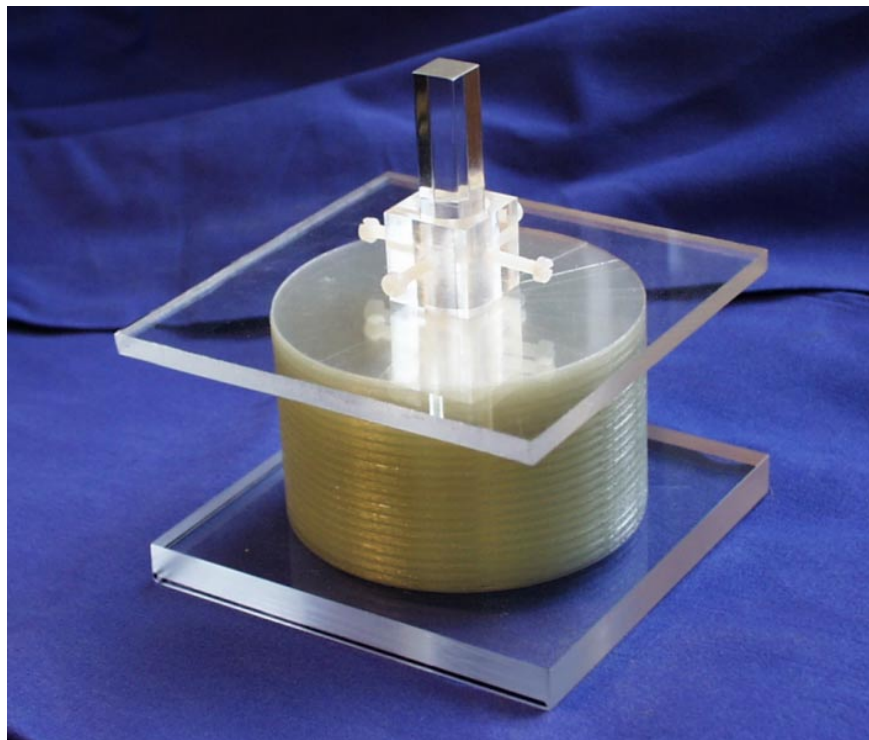


Abb. 2-7: Schichtdicken-Phantom für die MRT mit 306 Scheiben à 0,1 mm vor Anbringung der längs zum Phantom verlaufenden Schrauben

Die minimal mögliche Zahl der Schichten unterschied sich bei den verschiedenen Schichtdicken und lag bei 55 Schichten (0,3 mm), 43 Schichten (0,4 mm) und 27 Schichten (0,6 mm). Der Untersuchungsbereich wurde für alle 3 Schichtdicken jeweils in die Mitte des Phan-

toms gelegt, um einheitliche Voraussetzungen zu schaffen und den Einfluß von Unterschieden innerhalb des Phantoms zu minimieren.

Die Zahl der komplett sichtbaren Kontrastmittel-gefüllten Kerben wurde für den gesamten Scanbereich pro gemessene MRT-Schicht gezählt und der Mittelwert für die jeweilige Schichtdicke berechnet. Die gemessenen und erwarteten Schichtdicken wurden einander gegenübergestellt.

2.2.2 Erstellung isotroper CT-Datensätze

Die MRT besticht durch ihre hervorragenden und regelbaren Weichteilkontraste und insbesondere im Vergleich zur CT durch die Möglichkeit, Bilder primär in allen beliebigen Raumebenen anzufertigen. Für die Strahlentherapie werden allerdings in der Regel CT-Aufnahmen bevorzugt, da die CT eine zuverlässigere räumliche Abbildung gewährleistet und darüber hinaus die für die Bestrahlungsplanung wichtigen sogenannten Elektronendichtewerte liefert.

2.2.2.1 Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen

Als ein entscheidender Vorteil der MRT gegenüber der CT wird neben dem besseren Weichteilkontrast die Möglichkeit angesehen, Schnittbilder in jeder beliebigen Raumebene zu erstellen. Dagegen ist bei der CT die primäre Schichtebene immer die transversale, was durch Kippung der Gantry um maximal 40° und spezielle Lagerungen wie beispielsweise bei der Kopfreklination im Rahmen einer koronaren CT der Nasennebenhöhlen nur in geringem Maße veränderbar ist. Sekundäre Reformatierungen eines transversalen CT-Datensatzes sind für Fragestellungen im Bereich der Orbita bei Schichtdicken von 5 mm nicht sinnvoll, da die gemessenen Voxel bei einer Ortsauflösung von 0,6 mm eine Kantenlänge von $0,6 \times 0,6 \times 5,0$ mm und damit Stiftform aufweisen. Reformatierungen wären in diesem Fall durch große Unschärfen und einen starken Einfluß von Partialvolumeneffekten gekennzeichnet. Erst bei einer Schichtdicke von 1 mm oder niedriger nehmen die untersuchten Voxel Würfelform an und werden isotrop.

In einer prospektiven Studie wurde an einer Patientengruppe mit Fragestellungen im Bereich der Orbita die Bedeutung der 1-mm-Spiral-Computertomographie beim Nachweis und in der Differentialdiagnostik orbitaler Raumforderungen untersucht. Dabei wurde besonderes Gewicht auf folgende Fragen gelegt:

- Wie ändert sich die Bildqualität im Vergleich von 2-mm-Inkremental-Schichten gegenüber 1-mm-Spiral-Schichten?
- Bringt die Berechnung multiplanarer Rekonstruktionen aus 1-mm-Spiral-Schichten einen Informationszugewinn?
- Ändert sich die Strahlenexposition des kritischen Organs Augenlinse und die effektive Äquivalentdosis signifikant durch die 1-mm-Spiral-Technik gegenüber der 2-mm-Inkremental-Technik und ist eine eventuell höhere Exposition durch eine bessere Bildqualität zu rechtfertigen?

Insgesamt wurden 36 Patienten computertomographisch an einem Somatom Plus (Siemens AG, Erlangen) untersucht. In einer Vorstudie wurden 6 Patienten sowohl mit der bislang üblichen 2-mm-Inkremental-Technik als auch mit der 1-mm-Spiral-Technik untersucht. Dabei wurde bei 3 Patienten nativ mit 2-mm-Schichtdicke untersucht, nach Gabe von 100 ml intravenösem Kontrastmittel (Ultravist® 370, Schering AG, Berlin) mit 1-mm-Spiral-Technik. Bei den übrigen 3 Patienten wurde umgekehrt vorgegangen. Für die 2-mm-Schichtungen wurden Standardparameter verwendet (24 Schichten in Sehnerv-paralleler Schnittführung, Schichtdicke und Tischvorschub 2 mm, Spannung 120 kV, Röhrenstrom 330 mA, Scandauer 1 s).

30 Patienten wurden ausschließlich in 1-mm-Spiral-Technik untersucht (je 15 Männer und Frauen, Alter von 18 bis 85 Jahre, mittleres Alter 51,3 Jahre). Anhand eines lateralen Topogrammes wurden transversale Schnittbilder in Sehnerv-paralleler Schichtführung akquiriert. Eingesetzt wurde die Spiral-CT-Technik mit folgenden Parametern: Spannung 120 kV, Röhrenstrom 165 mA (3960 mAs pro Spirale) entsprechend der maximalen Röhrenauslastung, Kollimation 1 mm, Inkrement 1 mm, Pitch 1, Gantry-Neigung 10° bis 15°, Algorithmus soft.

Aufgrund der limitierten Röhrenbelastung im Spiralmodus wurden jeweils 2 Spiralen mit je 24 Schichten aneinandergesetzt, wobei die zweite Spirale um 2 Schichten überlappend begonnen wurde, um möglichst keinen Informationsverlust zu erleiden.

Bei 23 der 30 Patienten wurden kontrastmittelgestützte Aufnahmen (100 ml Ultravist® 370 intravenös) durchgeführt. Der Scanbeginn lag unmittelbar nach Gabe der gesamten KM-Menge. Bei 3 Patienten (kavernöses Hämangiom und Dermoid) wurde eine Angio-CT vorgeschaltet (80 ml Ultravist® 370 i.v., 4 ml/s Flow, 10 s Delay). Bei 2 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Varix wurde die Spiral-CT mit und ohne Valsalva-Manöver durchgeführt. Die Bildbearbeitung sämtlicher Patienten erfolgte an der Auswertekonsole des CT-Scanners und umfaßte die Berechnung koronarer und parasagittaler, Sehnerv-paralleler Schichten. Üblicherweise wurden jeweils 33 koronare Schichten sowie pro Auge 17 parasagittale Schichten berechnet.

Bei den 6 Patienten der Kontrollgruppe wurden die Originalschichten der beiden Untersuchungstechniken in bezug auf Detailerkennung und Bildrauschen verglichen. Ebenso wurde mit den entsprechenden parasagittalen und koronaren Rekonstruktionen verfahren. Die Vergleiche wurden jeweils an markanten Punkten gezogen, d.h. in allen drei Projektionen im maximalen Bulbusdurchmesser, zusätzlich koronar dorsal des Bulbus auf Höhe der Muskelbäuche im retrobulbären Fettgewebe.

Für die Auswertung der Untersuchungen wurden die nachgewiesenen Raumforderungen den verschiedenen Orbitakompartimenten zugeordnet [159]. Die Veränderungen lagen alle postseptal, d.h. dorsal des Septum orbitale. Im postseptalen Kompartiment wurden Bulbus und der Retrobulbärraum unterschieden, welcher wiederum in extrakonal und intrakonal unterteilt wird, d.h. in den Raum außerhalb bzw. innerhalb des Trichters, der von den Augenmuskeln und den intermuskulären Faszien gebildet wird.

Zur Beurteilung der Qualität der Rekonstruktionen wurde eine Auswertung nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

Da zwei Spiraluntersuchungen aneinandergereiht werden mußten, sollte die Qualität der Übergänge beurteilt werden (Stufe / keine Stufe). Limitierender Faktor war dabei die

Kooperativität des Patienten, der während und zwischen den beiden Spiralen den Kopf und die Augen nicht bewegen darf.

Als Kriterium für die Auflösung wurde die Abbildung des M. obliquus superior im koronaren Bild herangezogen (gut / mittel / schlecht). Diese etwa 2-3 mm durchmessende Struktur entgeht in der Regel dem Nachweis im transversalen Bild.

Die Abschätzung der bei den unterschiedlichen Untersuchungsmodi erzielten Strahlenexpositionen erfolgte anhand der von Zankl et al. veröffentlichten Konversionsfaktoren zwischen Achsdosis und Organdosis für 33 Organe bzw. Gewebe [156]. Die Autoren geben eine gute Übereinstimmung der aus den Konversionsfaktoren berechneten mit exemplarisch physikalisch gemessenen Dosiswerten an [99]. Die mit Hilfe der Konversionsfaktoren berechneten Organdosen stellen Schätzwerte dar, die als Orientierungshilfe dienen können, jedoch keine exakte Dosisbestimmung zulassen. In die Berechnung der Organäquivalentdosis gehen neben den Konversionsfaktoren und dem verwendeten mAs-Produkt die Achsendosis der verwendeten Schichtdicke ein. Die Berechnung der effektiven Äquivalentdosis erfolgte anhand der in der RÖV vorgeschriebenen Gewebe-Wichtungsfaktoren [112].

2.2.2.2 Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom

CT-Dichtewerte werden bei der Strahlentherapieplanung verwendet, um Inhomogenitäten von Geweben korrigieren zu können. Für die Bestrahlungsplanung sind allerdings nicht die Hounsfield-Werte selber, sondern die Elektronendichten (für Bestrahlungen mit Elektronen) bzw. die Protonenbremsenergie (für Protonenbestrahlungen) von Bedeutung. Zur Bestimmung dieses Zusammenhanges wurden verschiedene Methoden entwickelt und beschrieben. Bei der stoichiometrischen Kalibrierung werden beispielsweise für die Kalibrierung von biologischem Gewebe computertomographische Messungen von gewebeäquivalenten Geweben vorgenommen [118]. Die für diese Messungen verwendeten Phantome mit gewebeäquivalenten Proben werden aber auch für Qualitätskontrollen der CT-Scanner unterschiedlicher Bestrahlungsstandorte und als Verlaufparameter innerhalb eines CT-Scanners über einen gewissen Zeitraum genutzt.

In einer prospektiven Studie wurde ein Phantom, welches vom Paul-Scherrer-Institut (Villingen, Schweiz) entwickelt wurde, computertomographisch an einem CT-Scanner untersucht, der routinemäßig auch für die Akquirierung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Protonentherapien genutzt wird.

Das Phantom besteht aus einem äußeren Plexiglas-Zylinder mit einem Außendurchmesser von 15 cm und einer Wanddicke von 0,5 cm, welcher mit Wasser gefüllt und am oberen Ende verschlossen wird. Im Inneren des Zylinders befindet sich zentral ein weiterer Plexiglas-Zylinder, der einen Außendurchmesser von 5 cm und eine Wanddicke von 0,5 cm aufweist. In diesen Zylinder werden 6 zylindrische Testkörper mit einem Durchmesser von 4 cm und einer Höhe von jeweils 2,5-3,0 cm eingebracht (Abb. 2-8).

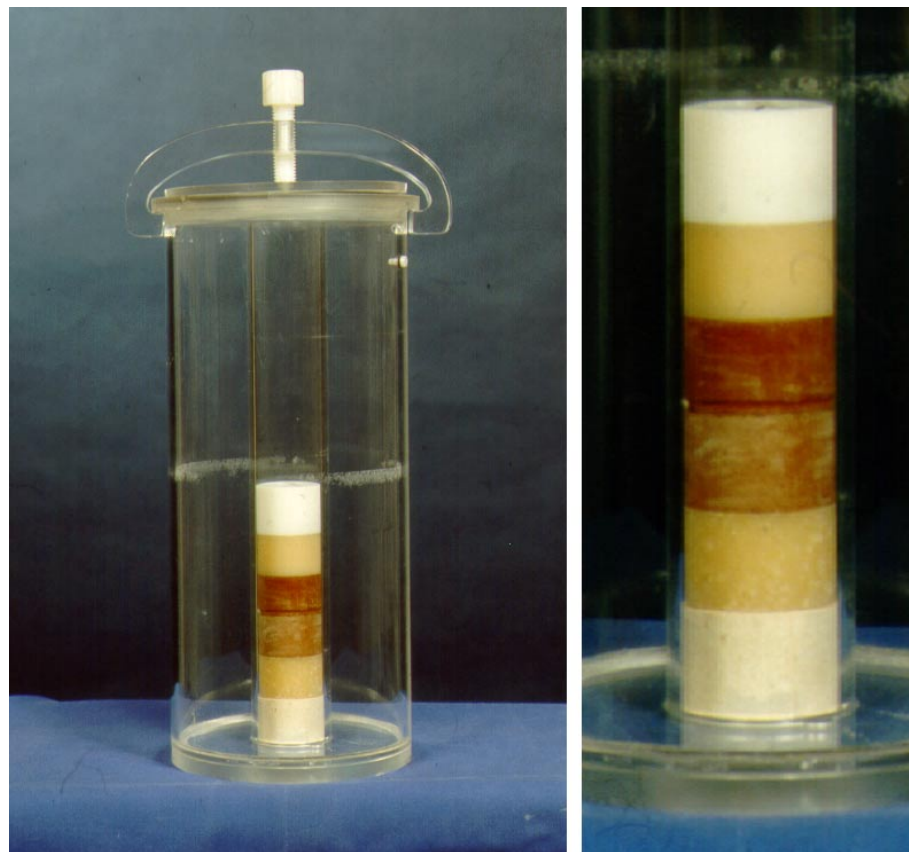


Abb. 2-8: Phantom zur Überprüfung von CT-Dichtewerten (rechts Detail)

Bei den 6 Proben handelte es sich um definierte Substanzen, nämlich Teflon, MS/SR5, TSK/SR1, AP6, IB/SR1, HB/SR4. Die einzelnen Meßzylinder sollen dabei gewebeäquivalenten Substanzen entsprechen. So entspricht AP6 Fett, MS/SR5 Muskelgewebe, IB/SR1 spongiösem Knochen, TSK/SR1 Skelett allgemein und HB/SR4 kortikalem Knochen

[118]. Da die chemische Zusammensetzung der Proben bekannt war, konnten die zu erwartenden CT-Dichten berechnet werden.

Die CT-Untersuchung wurde an einem Somatom Plus 4 Volume Zoom der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Nach Anfertigung eines seitlichen Topogramms am liegenden Phantom wurden Einzelschichten durch das Zentrum jeder Probe mit einer Schichtdicke von 1 mm angefertigt (Spannung: 140 kV, Röhrenstrom: 220 mAs). Zusätzlich wurde eine Einzelschicht am stehenden Phantom durchgeführt, um sämtliche Proben mit einem Schichtbild abzubilden.

Auf den 6 transversalen Bildern der Proben und dem koronaren Bild der Proben wurden in einer einheitlich großen „region of interest“ (ROI) die mittlere Dichte und die Standardabweichung gemessen. Die Größe der ROI wurde so festgelegt, daß sie eine möglichst große Fläche der Probe erfaßt, ohne benachbarte Strukturen mitzumessen. Die Werte wurden zum einen mit den Meßwerten verglichen, die am CT des Paul-Scherrer-Institutes gemessen wurden und zum anderen mit den Werten, die im Abstand von 3 Monaten am selben Gerät gemessen wurden.

2.2.3 Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT, MRT und Durchleuchtung

Bei der bisherigen Bestrahlungsplanung dienen die Clips vor allem zur Verifikation und Kontrolle unmittelbar vor Bestrahlungsbeginn. Für die eigentliche Planung werden die Positionen der Clips aus der Zeichnung übernommen, die der Operateur während der Clipaufnäherung anfertigt, und aus sonographischen Kontrollen der Cliplage relativ zum Sehnerven. Die Sichtbarkeit der Clips ist daher bislang im wesentlichen im konventionellen Röntgenbild und in der Sonographie erforderlich. Für die Bestrahlungsplanung auf der Basis von Schnittbildern ist allerdings die Sichtbarkeit der Clips in der jeweiligen Modalität erforderlich. Bei den ersten Darstellungsversuchen in CT und MRT erwiesen sich die auf das Auge aufgenähten Clips als nicht ideal, da sie zum Teil erhebliche Artefakte verursachten.

An einem exemplarischen Patienten mit einem kleinen Aderhautmelanom wurden zwei unterschiedliche Clipmaterialien verwendet. Ziel war die Überprüfung eines neuen Clip-

materials im klinischen Einsatz bezüglich Sichtbarkeit und Artefaktverhalten in CT und MRT. Zunächst wurde die Tumorzirkumferenz in der üblichen Weise mit drei Tantalum-Clips markiert. Diese Clips werden routinemäßig verwendet und sind kommerziell erhältlich (Abb. 2-9). Zusätzlich wurde ein experimenteller Keramik-Clip aus Zirkonium außerhalb der Tumorperipherie aufgenäht.

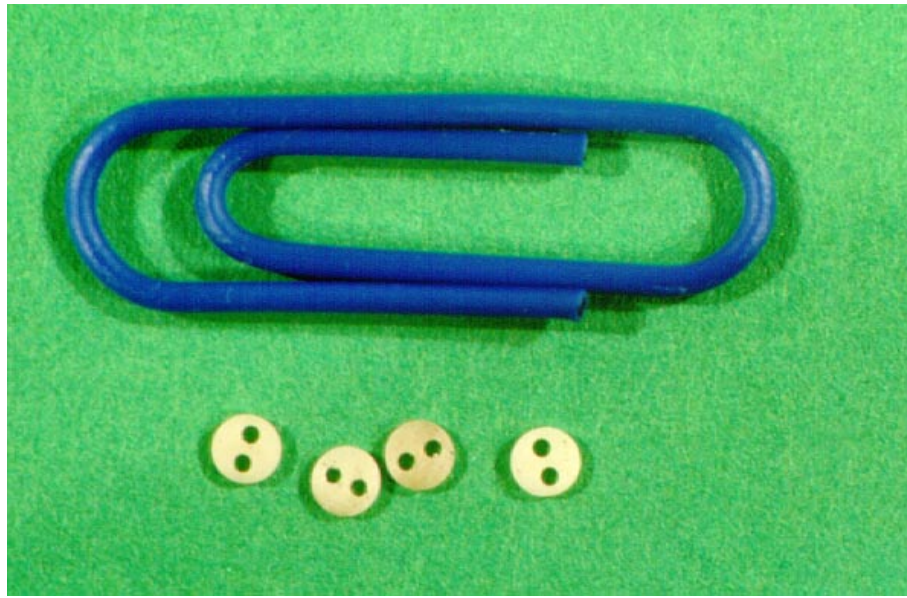


Abb. 2-9: Kommerzielle Tantalum-Clips zur Markierung von Aderhautmelanomen (im Größenvergleich zu einer Büroklammer)

Computertomographisch wurde eine Spiral-CT mit einer Schichtdicke von 1 mm an einem Somatom Plus 4 (Siemens, Erlangen) durchgeführt, die resultierenden Bilder wurden im sogenannten Weichteil- und Knochenfenster dokumentiert.

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem Magnetom SP63 (Siemens, Erlangen) unter Verwendung der 4-cm-Oberflächenspule. Für den Vergleich mit der CT-Untersuchung wurden T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen mit folgenden Aufnahmeparametern herangezogen: TR 600 ms, TE 20 ms, 3 Akquisitionen, 2 mm Schichtdicke, Bandbreite 78 Hz, FOV 60 mm, Matrix 256 x 256 Pixel.

Die resultierenden Aufnahmen wurden bezüglich der Sichtbarkeit der beiden Clip-Materialien in den beiden Modalitäten verglichen.

2.2.4 Bildfusion von CT- und MRT-Bilddaten

Die Bildfusion von zwei Bildgebungsmodalitäten ermöglicht die gemeinsame Darstellung der interessierenden Informationen der jeweiligen Modalität in einem einzigen Datensatz. Insbesondere im Zusammenspiel der funktionellen Bildgebung (PET, SPECT und funktionelle MRT) mit anatomischer Bildgebung (CT und MRT) können zusätzliche Informationen gewonnen werden [51]. Die Fusion CT/MRT hat bei der Protonenbestrahlungsplanung große klinische Bedeutung, so dient die ortsgenaue CT beispielsweise zur Überprüfung von MRT-Datensätzen. Weiterhin können starke Metallartefakte der CT durch Fusion mit der MRT umgangen werden.

Bei der Durchführung der Bildfusion sind prinzipiell zwei Schritte zu unterscheiden, zum einen die sogenannte Registrierung und zum anderen die Visualisierung. Bei der Registrierung müssen die Koordinatensysteme der beiden Bildmodalitäten in geeigneter Weise ineinander transformiert werden, was mit unterschiedlichen Verfahren geschehen kann und bereits Ziel vielfältiger Untersuchungen war. Grob werden Geometrie-basierte von Voxel-basierten Verfahren unterschieden.

Die Registrierung von Bilddaten kann teilweise erheblich vereinfacht werden, wenn die enthaltenen Informationen in geeigneter Weise reduziert oder zusammengefaßt werden. Da das Resultat dieser Reduktion in der Regel geometrische Objekte wie beispielsweise Achsen, Punktmengen oder Oberflächen sind, die charakteristische Eigenschaften der ursprünglichen Daten repräsentieren, werden diese Verfahren als Geometrie-basiert bezeichnet. Neben der Hauptachsenregistrierung und der Oberflächen-basierten Registrierung hat die Landmarken-basierte Registrierung hier die größte Bedeutung erlangt.

Landmarken sind ausgewählte Punkte in der Abbildung eines Objektes bzw. Patienten, die in den korrespondierenden Datensätzen an identischer Position vorhanden sind. In der Praxis können Landmarken anatomische Strukturen des Menschen (anatomische Landmarken) oder speziell angebrachte Marker sein, die vor Beginn der Bildgebung am Patienten angebracht werden und für sämtliche folgende Untersuchungen verbleiben (sogenannte „fiducial markers“). Zwar sind Klebmarker am einfachsten und am wenigsten invasiv anzubringen, allerdings sind in den Schädel implantierte Marker zuverlässiger, da sie sich auf der Haut

nicht verschieben lassen. Durch die Wahl geeigneter Materialien der Marker kann sogar eine automatische Registrierung vorgenommen werden, wenn die Kontraste ausreichend hoch sind. Es können zwar auch anatomische Landmarken zur Registrierung herangezogen werden, es besteht jedoch das Problem der reproduzierbaren automatischen Lokalisierung der Landmarken. Das Prinzip der Hauptachsenregistrierung besteht darin, daß jedes dreidimensionale geometrische Objekt einen eindeutigen Schwerpunkt und drei eindeutig bestimmte Hauptachsen hat. Zwei Abbildungen des gleichen Objektes lassen sich registrieren, indem die Schwerpunkte beider Darstellungen durch Translation ineinander überführt werden. Die erforderliche Rotation wird über die Lage der Hauptachsen definiert. Da radiologische Schnittbilder meist mehrere geometrische Objekte enthalten, ist eine automatische Fusion mit diesem Verfahren problematisch und bislang nur am Kopf zufriedenstellend gelungen [3]. Ein frühes automatisches Registrierungsverfahren stellt die oberflächenbasierte Registrierung dar. Bei dem „head-in-hat“-Verfahren von Pelizzari werden die Oberflächen der Modalitäten bei der Berechnung wie Kopf und Hut ineinandergeschoben [100].

Von Voxel-basierten Verfahren wird gesprochen, wenn die den Voxeln medizinischer Bilddaten zugeordneten Grauwerte zur Registrierung verwendet werden. Gegenüber den Geometrie-basierten Verfahren haben Voxel-basierte Verfahren den Vorteil, daß keine manuelle Vorverarbeitung der Datensätze zu erfolgen hat. Zusätzlich sind lokale Deformationen aufgrund der räumlich dichten Anordnung der Voxel möglich. Grundlage der Voxel-basierten Registrierungsverfahren ist das Ähnlichkeitsmaß oder die Metrik. Es handelt sich dabei um eine Funktion, die die Ähnlichkeit zweier Bilder in Bezug auf eine bestimmte geometrische Beziehung bestimmt. Unterschieden werden unimodale und multimodale Metriken.

Kreuzkorrelation und mittleres Abstandsquadrat sind Beispiele einer unimodalen Metrik, d.h. es können nur zwei Datensätze derselben Bildgebungsmodalität registriert werden, da entweder identische Grauwertbereiche (mittleres Abstandsquadrat) oder eine affine Abhängigkeit erforderlich sind (Kreuzkorrelation). Um doch eine multimodale Registrierung durchführen zu können, wird mit bestimmten Merkmalsfiltern versucht, bei der Registrierung unterschiedliche Abbildungseigenschaften auszugleichen. Dabei werden beide Modalitäten in eine zusätzliche virtuelle Modalität überführt, in der beide Modalitäten dasselbe Aussehen

besitzen. Die so vorverarbeiteten Datensätze können dann mit einfachen Korrelationsmaßen verglichen werden.

Bei der multimodalen Registrierung ist aufgrund spezieller Metriken keine zusätzliche Vorverarbeitung der Datensätze erforderlich. Zur Anwendung kommen verschiedene Ähnlichkeitsmaße, neben der „Regionen-Uniformität“ [151,154] und der „Quotientenbild-Uniformität“ [152,153] ist die „mutual information“ weit verbreitet. Hintergrund der „mutual information“ ist die Beobachtung, daß bei registrierten Bilddaten durch den zweiten Datensatz weniger Informationen zusätzlich zum ersten geliefert werden als bei unregistrierten Daten. Ein vollständiger Algorithmus zur Registrierung mit „mutual information“ ist durch Studholme beschrieben worden [135]. Darüber hinaus wurde von der Arbeitsgruppe mit der „normalized mutual information“ eine weitere Metrik eingeführt, die den Vorteil aufweist, weitgehend unabhängig vom Grad der Überlappung der registrierten Datensätze zu sein [136].

2.2.4.1 Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom

Zur visuellen Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit der vorhandenen Software wurde ein Phantom gebaut, welches sich für die Untersuchung mittels CT und MRT eignet und definierte geometrische Orientierungspunkte aufweist. Verwendet wurde eine Kunststoffschachtel mit den Maßen 10 cm x 6 cm (Grundfläche) x 5 cm (Höhe), die oben offen war. An den 4 Seiten wurden jeweils 10 (Längsseite) oder 6 (Querseite) kreisförmige Aussparungen mit einem Durchmesser von 7 mm in zwei Reihen im Abstand von 2 cm angebracht. Von außen wurde auf die Schachtel eine Folie geklebt und in die Mitte der Aussparungen der Schachtel jeweils ein Klebmarker angebracht, der in der Neuronavigation als Landmarke dient. Zusätzlich wurden an den Ecken der Schachtel kleine Metallkugeln angebracht, um die räumliche Orientierung der Schachtel in den Schnittbildern zu erleichtern. Während die Metallmarker vor allem in der CT-Untersuchung bildgebend werden sollten, wurde die Schachtel mit einem Gel gefüllt, um in der MRT ein hohes Signal zu erzielen.

Die CT-Untersuchung wurde an einem „Somatom Plus S“ (Siemens, Erlangen) mit einer Schichtdicke von 2 mm durchgeführt. Die MRT-Untersuchung wurde an einem „Magnetom SP63“ (Siemens, Erlangen) ebenfalls mit 2 mm Schichtdicke durchgeführt. Die Daten wurden anschließend über das interne Netzwerk in eine Unix-Workstation übertragen, wo mit der

entwickelten Software nach Segmentierung der interessierenden Strukturen die Bildfusion des CT- und MRT-Datensatzes vorgenommen wurde.

2.2.4.2 Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt-Projektes

Die zuverlässigste Methode zur Registrierung medizinischer Bilddaten ist die Registrierung mit stereotaktischen Rahmen, implantierbaren Knochenmarkern oder aufklebbaren Oberflächenmarkern. Solche künstlichen Landmarken lassen sich mit hoher Genauigkeit automatisch detektieren, wobei der Fehler kleiner als die Seitenlänge eines Voxels ist [144]. Die Anwendung solcher Hilfsmittel ist allerdings sehr belastend für die Patienten, weswegen sie in der klinischen Praxis nach Möglichkeit vermieden werden. Mit ihrer Hilfe lassen sich jedoch außerordentlich exakte Referenztransformationen bestimmen, die dann als Vergleichsmaßstab für andere Registrierungsverfahren dienen können [141,154].

Basierend auf der stereotaktischen Registrierung wurde das „Retrospective Registration Evaluation Project“ der Vanderbilt-Universität (Nashville, USA) initiiert. Zur Zeit stellt dieses sogenannte „Vanderbilt-Projekt“ den einzigen allgemein zugänglichen Standard für die Evaluierung der starren Registrierung dar [147].

Im Rahmen des Vanderbilt-Projektes wurden bei 9 Patienten mit zerebralen Tumoren Knochenmarker implantiert [83] und ein stereotaktischer Rahmen angelegt. Anschließend wurden verschiedene bildgebende Verfahren durchgeführt, wobei das Untersuchungsprotokoll eine CT- und PET-Untersuchung sowie eine MRT-Untersuchung mit T1-, T2-Gewichtung und Protonendichte-Gewichtung umfaßte. Ergänzend wurde die MRT-Untersuchung mit scannerseitiger Distorsionskorrektur wiederholt, um Bildverzerrungen durch Inhomogenitäten des Scanner-Magnetfeldes zu reduzieren [82]. Durch manuelle Bildmanipulation wurden der Rahmen und die Marker aus den Bildern entfernt, an deren Stelle Bildrauschen hinzugefügt wurde (Abb. 2-10).

Die resultierenden Datensätze konnten von interessierten Arbeitsgruppen über das Internet für die Anwendung der jeweiligen Registrierungsalgorithmen angefordert werden. Die von den

Projektteilnehmern zurückgemeldeten Transformationsresultate wurden mit den mittels stereotaktischem Rahmen ermittelten Transformationen verglichen. Hierzu wurden die Abweichungen beider Registrierungen für jedes Modalitätenpaar innerhalb von zehn „volumes of interest“ (VOI) berechnet.

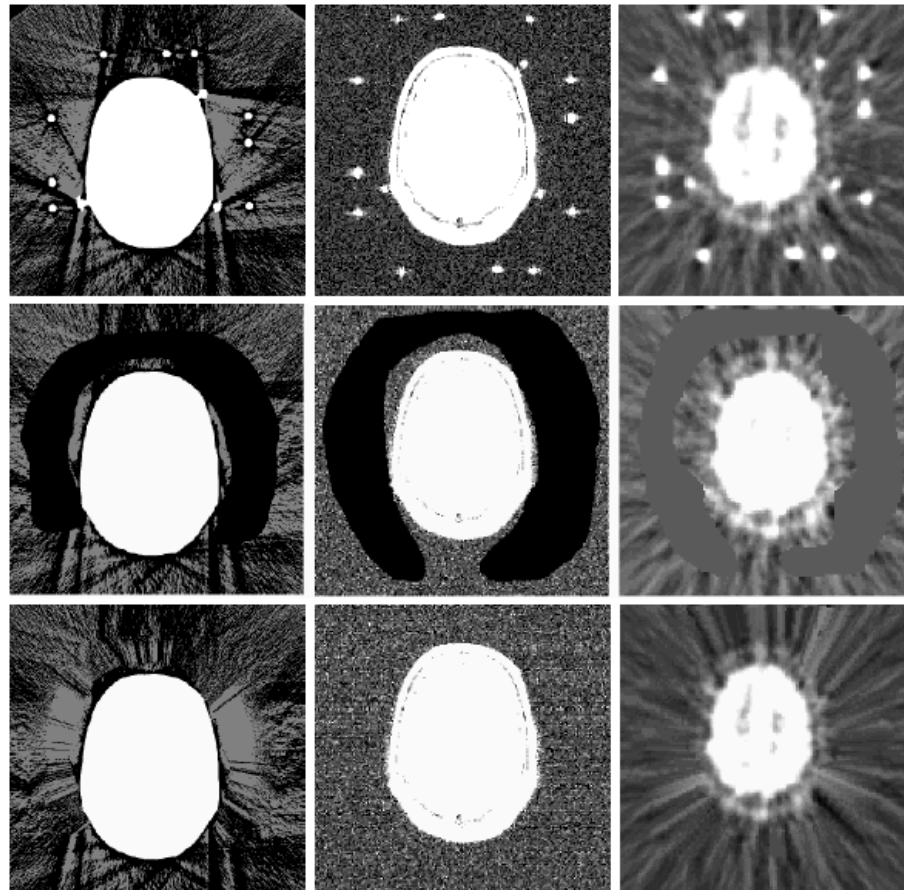


Abb. 2-10: Exemplarisches Vorgehen bei der manuellen Editierung der Marker am Beispiel der MRT (linke Spalte), der CT (mittlere Spalte) und der PET (rechte Spalte), die Bilddaten stammen aus einer Publikation der Vanderbilt-Universität [147]

Von der eigenen Arbeitsgruppe wurden für die Kombinationen der Modalitäten (CT und PET in jeweils 6 verschiedene MRT-Datensätze) jeweils 4 Algorithmen angewandt und die Registrierungskordinaten eingesandt. Sämtliche Algorithmen basieren auf der Optimierung des Ähnlichkeitsmaßes „normalised mutual information“ [136]. Algorithmus #1 beinhaltet die Suche mit adaptiven Gitterrichtungen. Algorithmus #2 entspricht dem von Studholme beschriebenen Bester-Nachbar-Optimierungsverfahren [135]. Algorithmus #3 wendet vor der Berechnung des Ähnlichkeitsmaßes das Coincidence Thresholding an. Bei Algorithmus #4 wurde eine Registrierung mit normaler Schwellenwertanwendung durchgeführt, bei Algorithmus #3 und #4 wurde der Schwellenwert manuell auf 975 HE gesetzt [110].

2.2.4.3 Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung

Während die Bildfusion in verschiedenen Bereichen des Körpers schon erfolgreich angewendet wird, ist der Einsatz im Bereich des Bulbus noch nicht beschrieben. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung ist jedoch ein Datensatz von Interesse, der sowohl eine sehr gute Weichteildifferenzierung als auch eine hohe geometrische Genauigkeit aufweist. Mit der Bildfusion zwischen CT und MRT sollen die Vorteile der jeweiligen Methode in eine gemeinsame Modalität integriert werden.

Für die Registrierung von CT- und MRT-Datensätzen der Orbita nach Clipsaufnahme ist die Landmarken-basierte Registrierung prinzipiell geeignet, da die Landmarken (die Clips) in beiden Datensätzen zur Darstellung kommen. Aufgrund der Beweglichkeit der Bulbi ist jedoch mit einer ungenauen Überlagerung der knöchernen Orbita zu rechnen. Dies kann nur verhindert werden, wenn vor den beiden Untersuchungen eine Retrobulbäranästhesie durchgeführt wird.

Bei 5 Patienten wurde prospektiv nach Anfertigung einer CT- und MRT-Untersuchung die Landmarken-basierte Bildfusion durchgeführt. Beide Untersuchungen wurden bereits mit einer optimierten Untersuchungstechnik durchgeführt. Die CT-Untersuchungen wurden an einem Multi-Slice-CT („Somatom Plus 4 Volume Zoom“, Siemens, Erlangen) mit 0,5 mm Schichtdicke und einem Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm durchgeführt (140 mAs, 140 KV). Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem Philips Gyroscan ACS-NT mit Powertrack 6000 (Feldstärke 1,5 T, Gradientenschaltzeiten von 0,2 ms, Gradientenamplitude von 23 mT/m) mit der minimal möglichen Schichtdicke von 0,3 mm. Die Parameter wurden folgendermaßen gewählt:

- T1-gewichtete Sequenz: TR 250 ms, TE 14 ms, Flipwinkel 90°, TSE-Faktor 3, FOV 75 mm, RecFOV 80%, Matrix 512 x 256 Pixel, Scan percentage 70%, Schichtdicke 0,3 mm
- T2-gewichtete Sequenz: TR 3000 ms, TE 160 ms, Flipwinkel 90°, TSE-Faktor 41, FOV 75 mm, RecFOV 80%, Matrix 256 x 256 Pixel, Scan percentage 70%, Schichtdicke 0,3 mm

Nach Übertragung der Bilddaten über das interne Netzwerk auf eine Unix-Workstation wurden die Daten der jeweiligen Modalität als Studie definiert und in die Fusions-Software

Amira (Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, Berlin) geladen. Auf den Einzelschichten wurden die 3 bis 4 aufgenähten Clips mit dem Mauszeiger markiert und der Registrierungsvorgang gestartet. Nach Plausibilitätskontrolle erfolgte die Visualisierung als Stapel von fusionierten Schichtbildern und als dreidimensionale Rekonstruktionen.

2.2.4.4 Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung

Die Durchführung der Voxel-basierten Registrierung im Bereich des Bulbus erfordert eine Retrobulbäranästhesie, da im Gegensatz zur Landmarken-basierten Registrierung nicht ausschließlich der Bulbus zur Registrierung verwendet wird, sondern der gesamte untersuchte Bereich [47]. Der Vorteil der Voxel-basierten Registrierung besteht in der Möglichkeit, die Registrierung automatisch und damit benutzerunabhängig durchzuführen.

Bei 3 Patienten mit Aderhautmelanom und Clipapplikation wurde die Bildfusion nach erfolgter Retrobulbäranästhesie Voxel-basiert mit der selbstentwickelten Software durchgeführt. Die CT- und MRT-Untersuchungen wurden wie für die Landmarken-basierte Bildfusion am Multi-Slice-CT (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens, Erlangen) mit 0,5 mm Schichtdicke bzw. an einem Philips Gyroscan ACS-NT mit Powertrack 6000 mit einer Schichtdicke von 0,3 mm durchgeführt.

Die Bilder wurden über das interne Netzwerk auf einen Unix-Rechner überspielt und in einem Bearbeitungstool als Studie definiert. Mit der Fusions-Software, die auf dem graphischen Visualisierungs- und Entwicklungssystem AVS (Advanced Visual System, Waltham, MA, USA) basiert, wurde nach Skalierung und grober manueller Überlagerung die Registrierung gestartet. Für die Visualisierung wurden über Schwellenwerte die interessierenden Anteile der Bilddaten ausgewählt. Die resultierenden Bilder wurden entweder als zweidimensionales Schnittbild herausgeschrieben oder mit unterschiedlichen Verfahren dreidimensional weiterverarbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Diagnostik okularer Tumoren

3.1.1 Quantifizierung des Melaningehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT

Bei allen 42 Patienten konnte das Melanom anhand von Form, Position und insbesondere anhand der Kontrastmittelanreicherung von der subretinalen Effusion differenziert werden. Die Signale innerhalb der subretinalen Effusion blieben in allen Fällen nach der Kontrastmittelapplikation unverändert.

Kleine Melanome mit einem Volumen unter 0,5 ml fanden sich in 31% (n=13), mittelgroße Melanome in 33% (n=14) und große Melanome über 1,0 ml Volumen in 36% (n=15). Die mittlere Tumorgroße lag bei 0,93 ml (0,02 bis 2,58 ml). Der pilzförmige Tumortyp trat mit 50% (n=21) am häufigsten auf, gefolgt vom hügelförmigen Typ in 31% (n=13) und dem flachen Typ in 19% (n=8) der Patienten. Der Hauptteil des Tumors war in 62% (n=26) im posterioren Teil des Bulbus lokalisiert, während 38% (n=16) der Tumoren im ophthalmoskopisch schlecht einsehbaren anterioren Bulbusanteil gelegen waren. 21% (n=9) der Melanome infiltrierte bildmorphologisch den Ziliarkörper. 26 Patienten (62%) zeigten histopathologisch eine tiefe Sklerainfiltration, die jedoch in der MRT in keinem Fall erkannt werden konnte. Dagegen konnten 7 von 8 Patienten mit histopathologisch gesichertem extraokularem Tumorwachstum in der MRT nachgewiesen werden. Eine Optikusinfiltration wurde in 2 Fällen sowohl magnetresonanztomographisch als auch bei der histopathologischen Untersuchung gefunden, keine wurde übersehen.

Bei 93% (n=39) der Patienten wurde in der MRT eine subretinale Effusion in der Nachbarschaft des Tumors nachgewiesen. Nur bei 3 Patienten mit kleinen Tumoren fand sich keine Netzhautablösung. Die Volumina der subretinalen Effusionen oder Blutungen variierten von 0,03 bis 3,75 ml (Totalablatio) mit einem mittleren Volumen von 0,68 ml. Zwischen dem Volumen der Ablatio und der Tumorgroße konnte kein Zusammenhang gefunden werden, teilweise hatten bereits kleine Tumoren eine ausgedehnte Netzhautablösung.

Bei 79% (n=33) der Melanome zeigten sich homogene Signalintensitäten, was als Hinweis für eine homogene Tumorpigmentierung gedeutet wurde. Dagegen fanden sich bei 21% (n=9) der Tumoren unterschiedliche Signalintensitäten als Ausdruck einer gemischten Pigmentierung (Abb. 3-1).

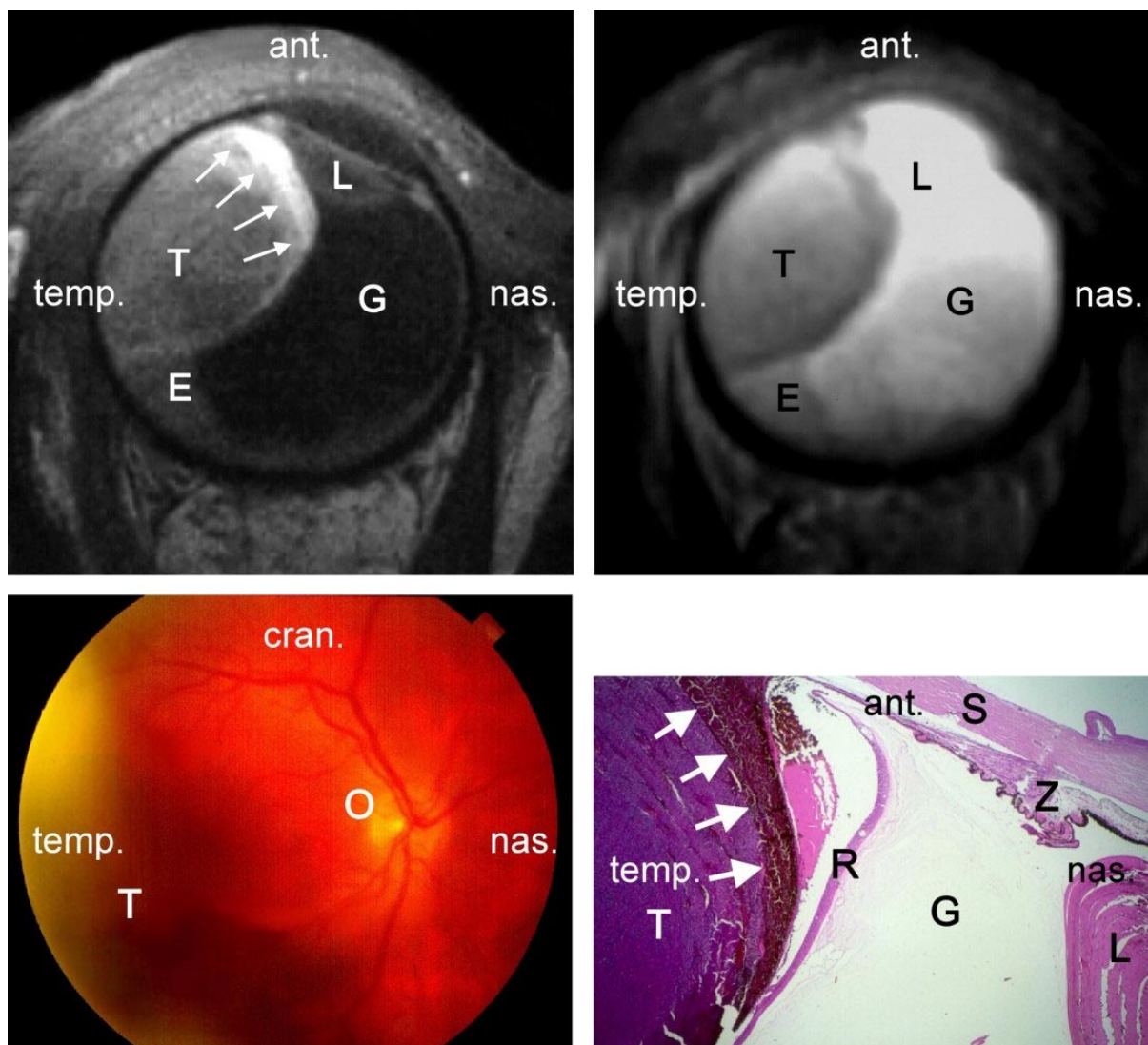


Abb. 3-1: Gemischt-pigmentiertes Aderhautmelanom (rechtes Auge), links oben MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts oben MRT-Schicht T2-gewichtet, links unten ophthalmoskopischer Blick, rechts unten histologisches Präparat (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, O=Nervus opticus, S=Sklera, R=Retina, Z=Ziliarkörper, L=Linse)

In der histologischen Untersuchung konnte diese Verteilung der Pigmentierung in allen Fällen gesichert werden. Da die 2 Tumoranteile der 9 inhomogenen Melanome jeweils separat ausgewertet wurden, standen insgesamt 51 unterschiedliche Tumoreareale zur Verfügung (33 homogene Melanome und 18 Areale bei 9 inhomogenen Tumoren). Von den 51 Tumorearenen wurden histologisch 45% (n=23) als stark pigmentiert beurteilt (Abb. 3-2), 33% (n=17) als gering oder mäßig pigmentiert (Abb. 3-3) und 22% (n=11) als amelanotisch (Abb. 3-4).

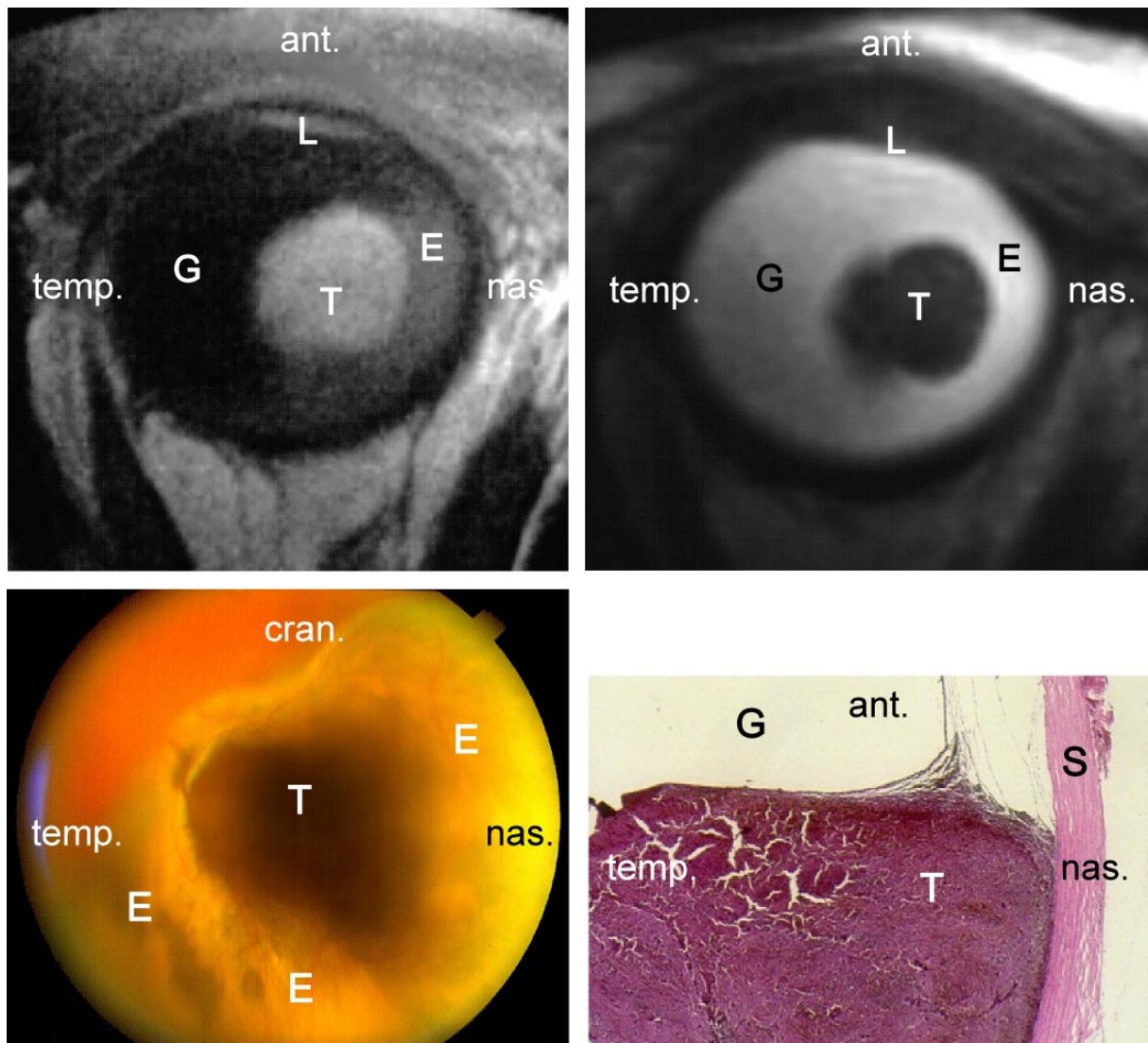


Abb. 3-2: Stark pigmentiertes Aderhautmelanom (rechtes Auge), links oben MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts oben MRT-Schicht T2-gewichtet, links unten ophthalmoskopischer Blick, rechts unten histologisches Präparat (M= Melanom, G= Glaskörper, E= subretinale Effusion, O= Nervus opticus, S= Sklera, L= Linse)

In der qualitativen (visuellen) Auswertung konnte mit der MRT nur in 56% (T1-Gewichtung) bzw. 51% (T2- Gewichtung) der 51 Tumorareale der in der histopathologischen Untersuchung gefundene Pigmentierungsgrad vorhergesagt werden (Tab. 3-1). Dagegen zeigte die quantitative Auswertung eine höhere Korrelation zwischen den relativen Signalintensitäten und der histopathologischen Pigmentierung. In der T1-Gewichtung stiegen die Signalintensitäten des Tumors im Vergleich zum Glaskörper mit steigender Pigmentierung. In der T2-Gewichtung sanken die relativen Signale dagegen. In der quantitativen Auswertung stellte sich das Verhältnis der Signalintensitäten des Melanoms und des Glaskörpers als zuverlässiger Parameter für die Tumorpigmentierung heraus. Bei Verwendung dieser Kriterien konnte der Melaningehalt in der T1-Gewichtung in 44 von 51 Tumorarealen (86%) zutreffend bestimmt werden (Tab. 3-2).

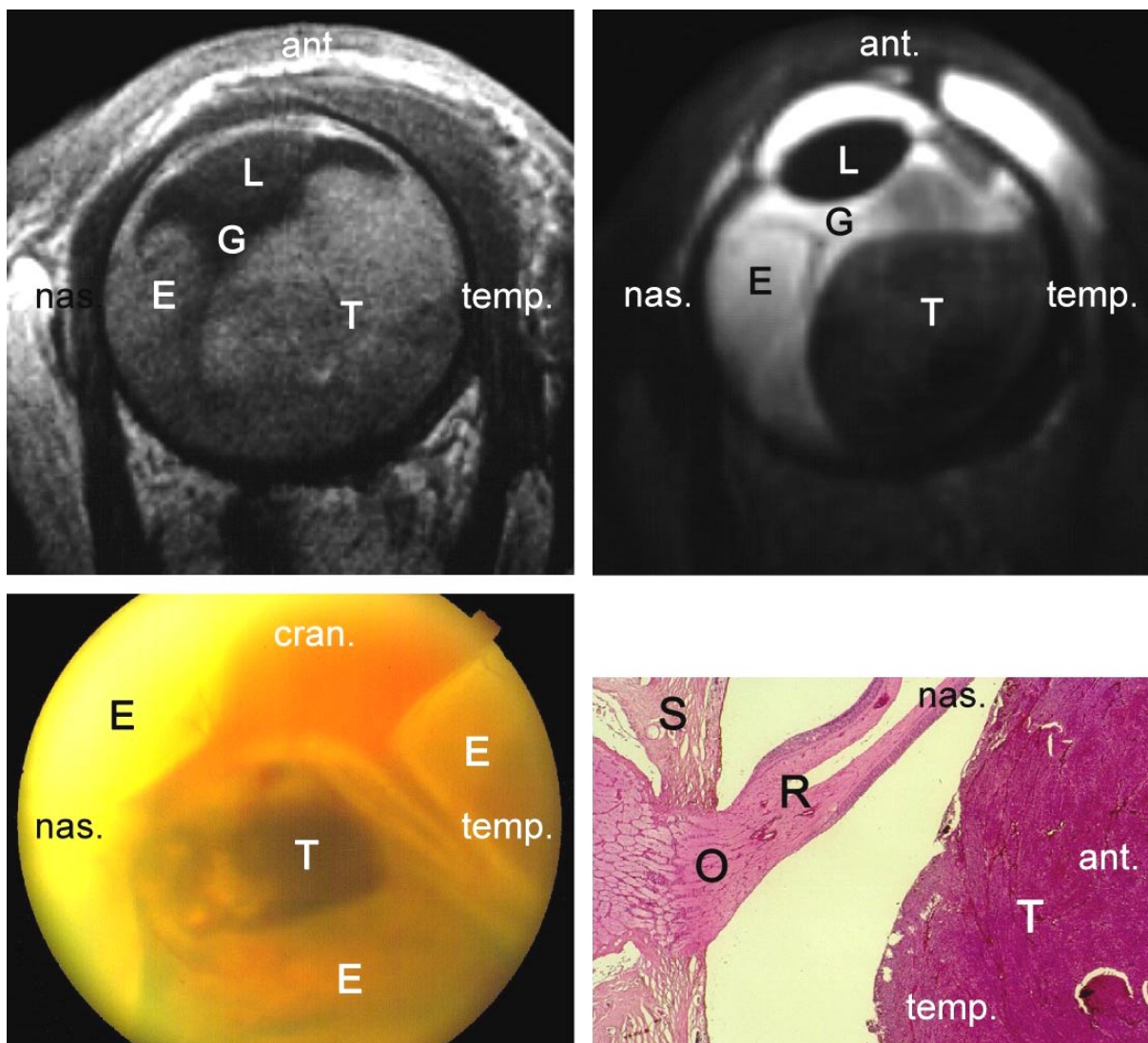


Abb. 3-3: Mittelstark pigmentiertes Aderhautmelanom (linkes Auge), links oben MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts oben MRT-Schicht T2-gewichtet, links unten ophthalmoskopischer Blick, rechts unten histologisches Präparat (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, O=Nervus opticus, S=Sklera, R= Retina, L= Linse)

Lediglich 3 Patienten mit amelanotischen und 4 mit mäßiger pigmentierten Tumorarealen wurden mit der MRT überschätzt, eine zu geringe Einschätzung des Pigmentierungsgrades trat in keinem der Fälle auf. Der mittlere Quotient für histologisch gesicherte amelanotische Tumorareale lag bei 1,43, für mäßig pigmentierte Tumorareale bei 1,87 und für stark pigmentierte bei 2,71. Eine Übereinstimmung zwischen der T2-Gewichtung und den histologischen Daten fand sich nur in 26% (12 von 46 Arealen).

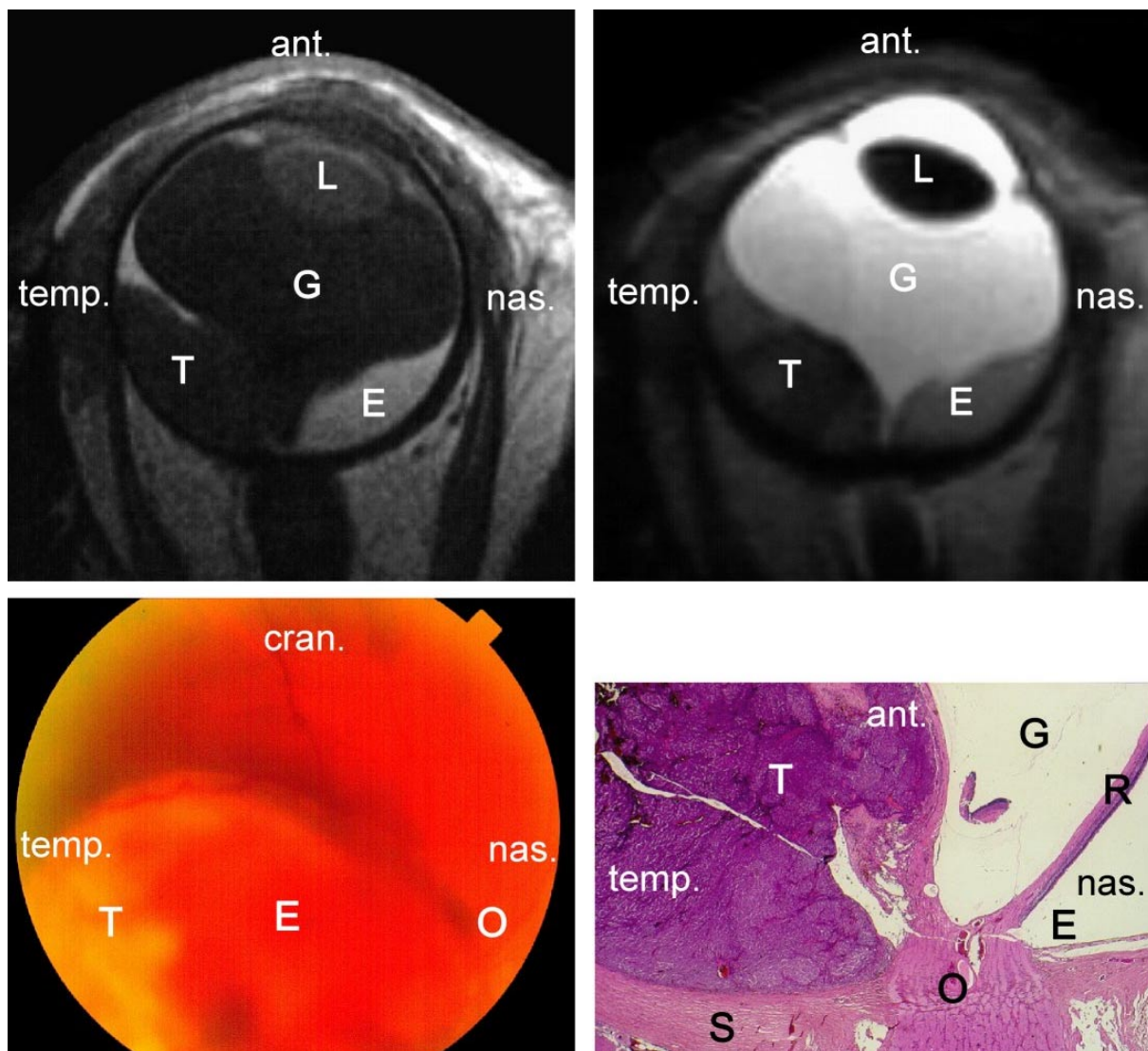


Abb. 3-4: Amelanotisches Melanom (rechtes Auge), links oben MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts oben MRT-Schicht T2-gewichtet, links unten ophthalmoskopischer Blick, rechts unten histologisches Präparat (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, O=Nervus opticus, S=Sklera, R=Retina, L=Linse)

Tab. 3-1: Qualitative Auswertung der Pigmentierung im Vergleich MRT vs. Histologie, Übereinstimmung in 58% (T1-Gewichtung) bzw. 53% (T2-Gewichtung)

MR-Pigmentierung		histologische Pigmentierung		
		0	1	2
T1-Gewichtung	0	7	6	1
	1	3	8	7
	2	0	4	14
T2-Gewichtung	0	1	3	0
	1	6	10	8
	2	3	3	15

Tab. 3-2: Quantitative Auswertung der Pigmentierung im Vergleich MRT vs. Histologie, Übereinstimmung in 86% (T1-Gewichtung) bzw. 26% (T2-Gewichtung)

MR-Pigmentierung		histologische Pigmentierung		
		0	1	2
T1-Gewichtung	0	7	0	0
	1	3	14	0
	2	0	4	22
T2- Gewichtung	0	3	8	6
	1	3	2	8
	2	4	5	7

In der ophthalmoskopischen Untersuchung konnte bei 5 von 42 Patienten (12%) der Grad der Pigmentierung aufgrund von opaquen Medien, die den Blick auf den Augenhintergrund verhinderten (Netzhautablösung, Blutung) nicht bestimmt werden. Bei weiteren 9 Patienten (21%) mit inhomogener Pigmentierung konnte der Grad der Pigmentierung nur für den schmalen oberflächlichen Tumoranteil abgeschätzt werden, der jedoch nicht repräsentativ für die Gesamtpigmentierung des Tumors war. Bei 28 Patienten (67%) konnte ophthalmoskopisch eine exakte Bestimmung des histopathologischen Pigmentierungsgrades erfolgen.

3.1.2 Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT

Kleine Melanome unter 0,5 ml Volumen fanden sich bei den 200 untersuchten Melanomen in 53,5% (n=107), mittlere Melanome zwischen 0,5 und 1,0 ml in 25,5% (n=51) und große Melanome über 1,0 ml in 21,0% (n=42). Im Mittel wiesen die Melanome ein Volumen von 0,61 ml (0,01 bis 2,73 ml, Median 0,44 ml) auf. Bezüglich der Form überwog der runde oder hügelförmige Typ (Abb. 3-5) mit 37,5% (n=75), gefolgt vom pilzförmigen Typ (Abb. 3-6) mit 36,0% (n=72) und dem flachen Typ (Abb. 3-7) mit 26,5% (n=53). Der überwiegende Teil der Melanome ging bildmorphologisch von der Aderhaut und nur 3,5% (n=7) vom Ziliarkörper aus. Von den Aderhautmelanomen lagen 68,4% (n=132) posterior des Äquators und 31,6% (n=61) in der ophthalmoskopisch schlecht einsehbaren anterioren Uvea, 19,2% der Aderhautmelanome (n=37) infiltrierten bildmorphologisch den Ziliarkörper.

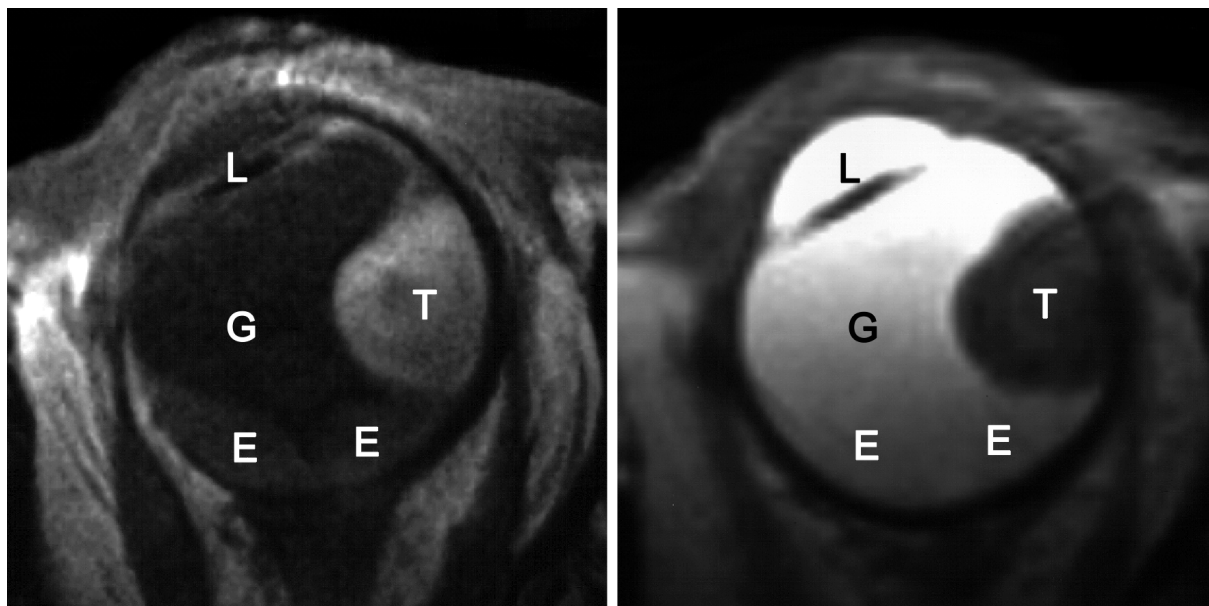


Abb. 3-5: Hügel förmiges Aderhautmelanom (rechtes Auge), links MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L=künstliche Linse)

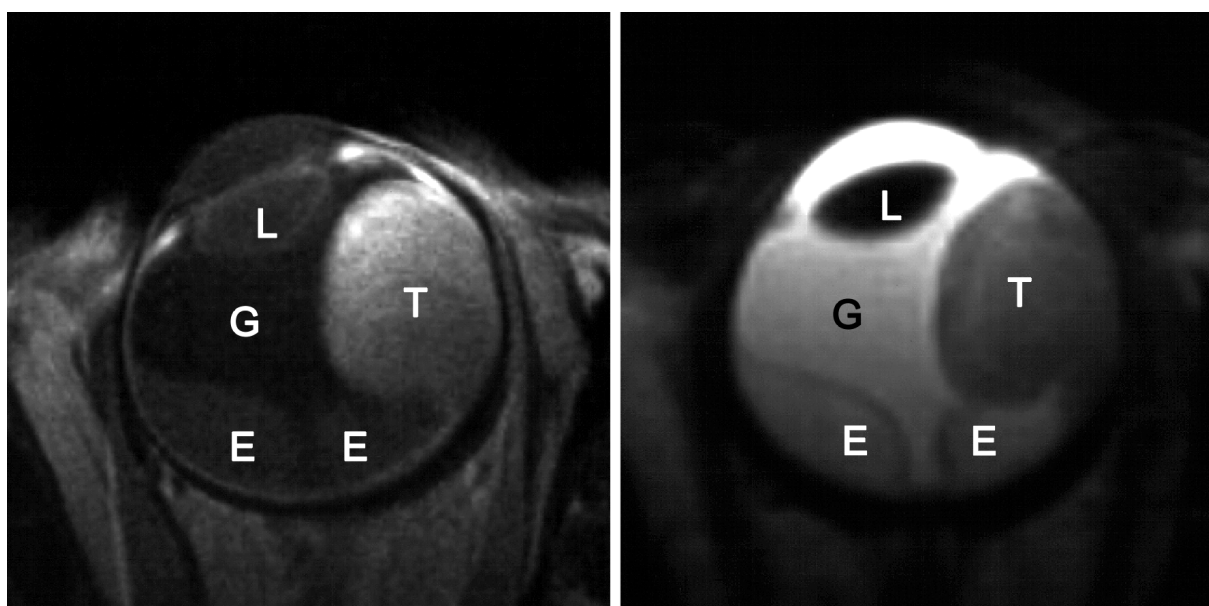


Abb. 3-6: Pilzförmiges Aderhautmelanom (rechtes Auge), links MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L=künstliche Linse)

Die überwiegende Zahl der Melanome wies eine homogene Verteilung der Pigmentierung auf (78,5%), bei den übrigen Melanomen ließen sich zwei unterschiedlich pigmentierte Anteile differenzieren (Abb. 3-8).

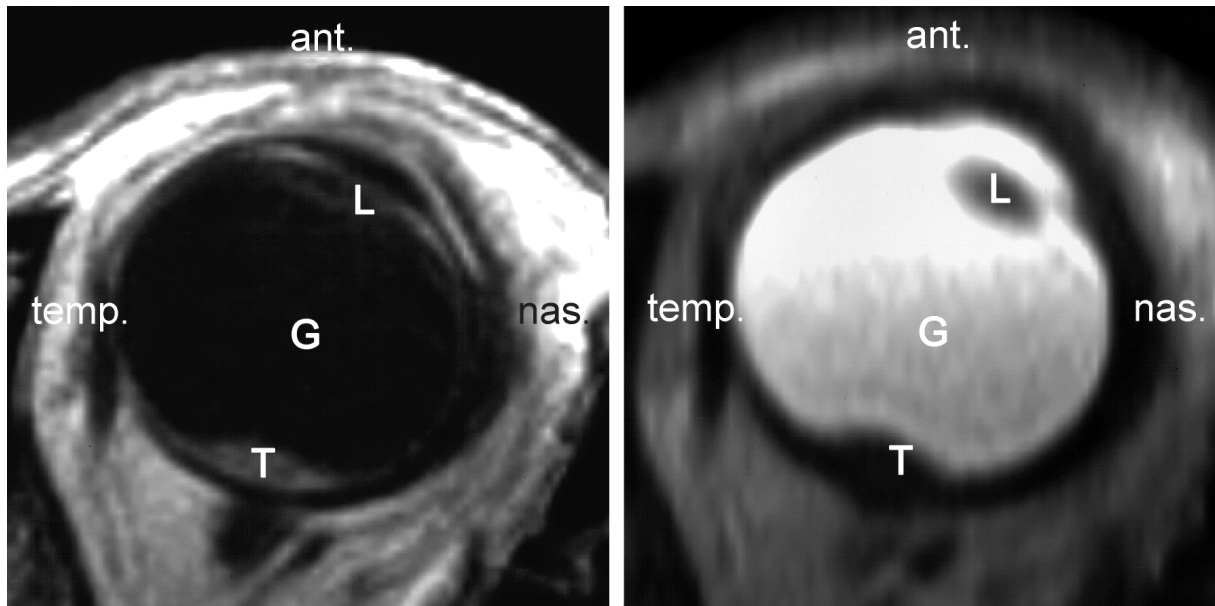


Abb. 3-7: Flaches, linsenförmiges Aderhautmelanom (rechtes Auge), links MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Melanom, G=Glaskörper, L=Linse)

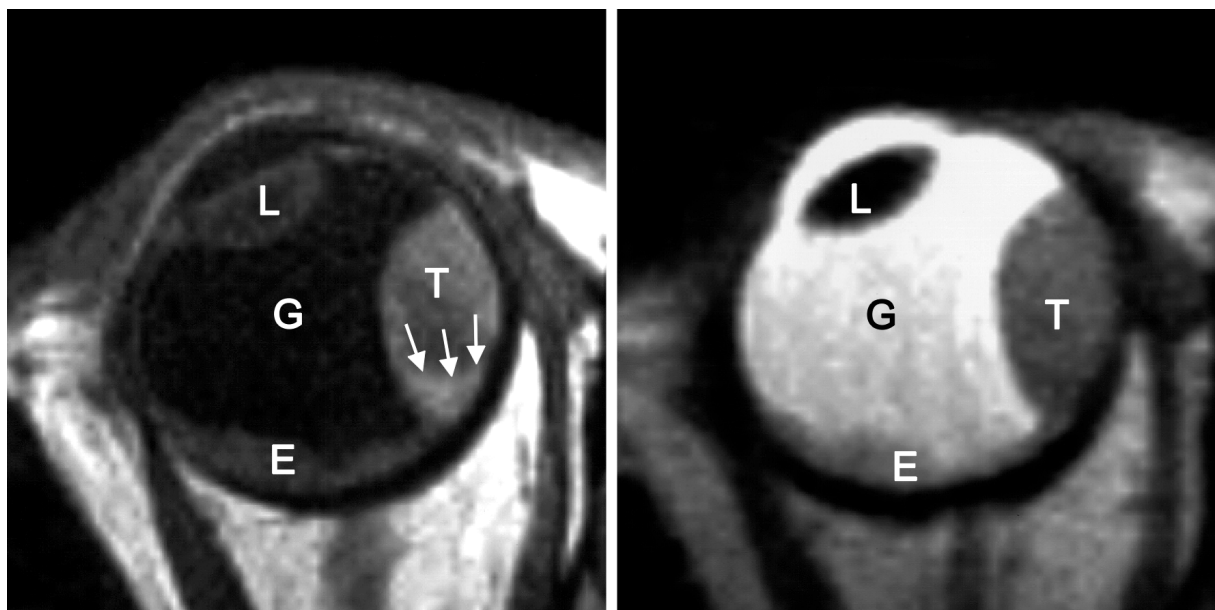


Abb. 3-8: Gemischt pigmentiertes Aderhautmelanom (linkes Auge), links MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L=Linse)

Von den 157 homogen pigmentierten Melanomen waren kernspintomographisch aufgrund der quantitativen Auswertung (anhand der T1-Gewichtung) 43,3% stark melanotisch, 26,1% gering melanotisch und 30,6% amelanotisch (Abb. 3-9).

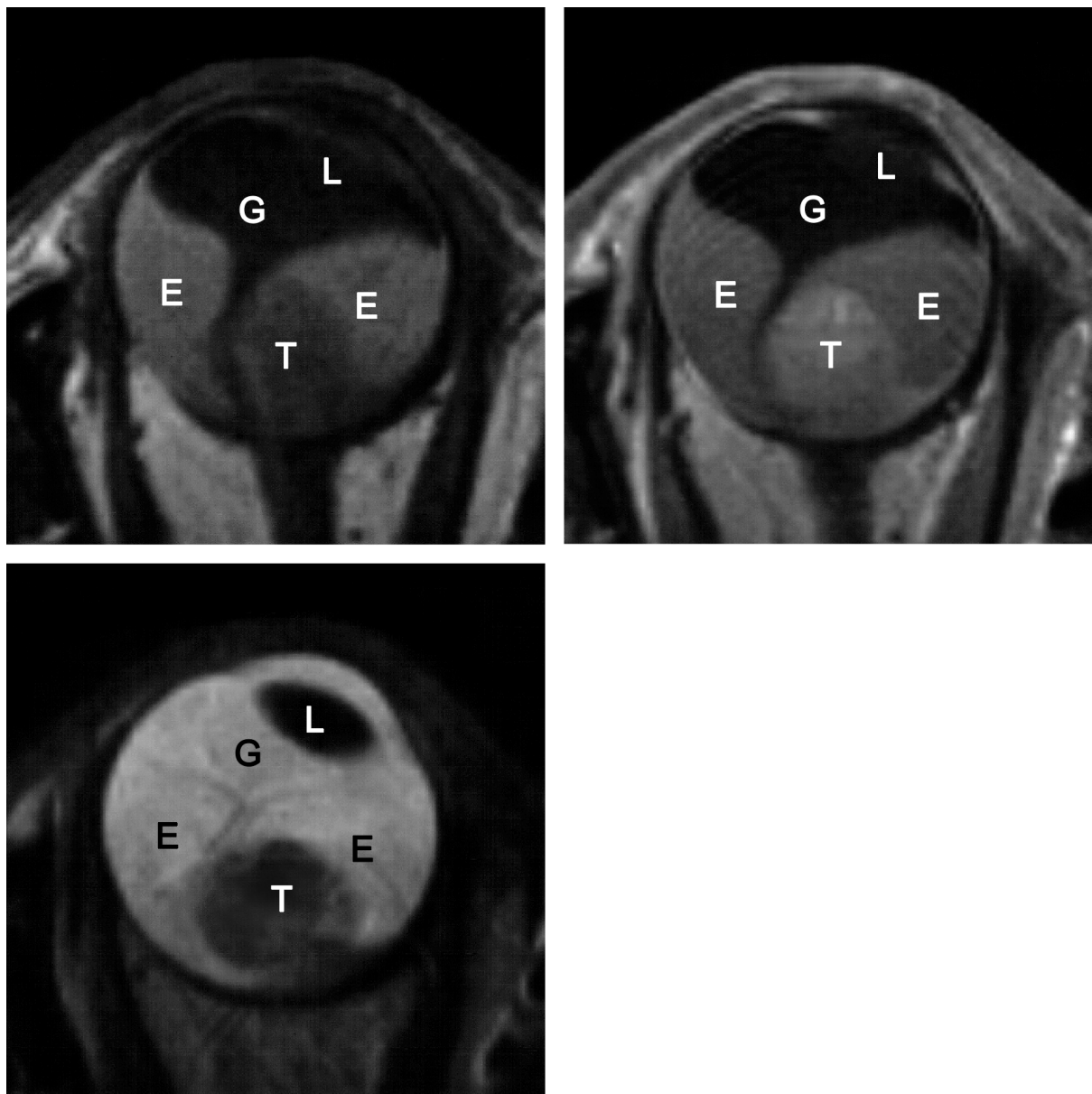


Abb. 3-9: Amelanotisches Aderhautmelanom (rechtes Auge), links oben MRT-Schicht T1-gewichtet nativ, rechts oben nach Kontrastmittelgabe, links unten MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L=Linse)

In der qualitativen Auswertung fanden sich unter den homogenen Melanomen 20 mit mäßiger oder deutlicher Hyperintensität in der T1-Gewichtung und mäßiger oder deutlicher Hypointensität in der T2-Gewichtung. Nur diese Melanome erfüllten die Kriterien des aus der Literatur bekannten "typischen" Melanoms. Weitere 32 Melanome zeigten wenigstens in der T2-Gewichtung ein mäßiges oder deutliches hypointenses Signal bei gering hyperintenssem Signal in der T1-Gewichtung und 22 Melanome ein mäßiges oder deutliches hyperintenses Signal in der T1-Gewichtung bei gering hypointensem Signal in der T2-Gewichtung. Bei diesen 54 Melanomen war eine Differenzierung von anderen Bulbusraumforderungen ebenfalls möglich. Die verbleibenden 83 Melanome zeigten in der T1- und in der T2-

Gewichtung Signale, die zwischen den Signalen für typische Melanome und für den Glaskörper liegen. Von den 43 gemischt pigmentierten Melanomen wiesen 16 stark und gering melaninisierte Anteile auf, 3 gering und amelanotische Anteile und 2 stark und amelanotische Anteile. Bei 22 Melanomen mit gemischter Pigmentierung waren die quantitativen Unterschiede so gering, daß beide Anteile in eine Pigmentierungsklasse fielen. Von den stark melaninisierten Melanomen (n=68) und Melanomanteilen (bei den gemischt pigmentierten Melanomen) (n=54) stellten sich in der nativen T1-gewichteten Sequenz visuell 54,1% mäßig hyperintens, 45,1% gering hyperintens und 0,8% isointens gegenüber dem Bulbus dar. Bei den gering melaninisierten Melanomen (n=41) und Melanomanteilen (n=25) erschienen 15,1% mäßig hyperintens, 65,2% gering hyperintens und 19,7% isointens. Die amelanotischen Melanome (n=48) und Melanomanteile (n=7) stellten sich in 10,9% mäßig hyperintens, 65,5% gering hyperintens und 23,6% isointens dar.

Bei 65,5% der Patienten (n=131) fand sich eine begleitende Netzhautablösung in unmittelbarer Nachbarschaft zum Tumor. Zwei Zeichen waren dabei für das Vorliegen einer Netzhautablösung charakteristisch. Zum einen zeigte sich die typische V-Form aufgrund der posterioren Anheftung der Retina am Eintritt des Sehnerven und anterior zirkulär an der Ora serrata und zum anderen zeigte die Ablatio keinerlei Kontrastmittelaufnahme. Das Volumen der Netzhautablösungen zeigte eine große Streubreite von 0,01 bis 7,27 ml (Mittelwert 0,64 ml, Median 0,33 ml). Zum Teil wiesen bereits kleine Melanome eine große Begleitablato auf, eine Totalablato war in 5 Fällen zu verzeichnen. In 80,2% der 131 Fälle mit Ablatio (n=105) war das Tumolvolumen jedoch größer als das Volumen der Ablatio. Die relativen Signalintensitäten der Ablatio bezogen auf den Glaskörper betrugen im Mittel 1,54 (0,55 bis 2,99). Der überwiegende Anteil der Netzhautablösungen (83,8%, n=109) wies einen Quotienten $< 2,0$ entsprechend einer serösen subretinalen Effusion auf, während die übrigen Ablösungen (16,2%, n=21) Quotienten der Signalintensitäten von Ablatio zu Glaskörper $\geq 2,0$ aufwiesen, was als hämorrhagische Netzhautablösung interpretiert wurde. Die seröse Netzhautablösung zeigte in der qualitativen Analyse überwiegend gering hyperintense Signale (96,3%) und nur vereinzelt isointense (0,9%) und mäßig hyperintense Signale (2,8%), die hämorrhagischen Effusionen einen höheren Anteil mäßig hyperintensere Signalintensitäten (23,8%).

Ein bulbusüberschreitendes Wachstum konnte bildmorphologisch in 7% (n=14) nachgewiesen werden, davon in 7 Fällen als extraokulares Wachstum und in 7 Fällen als Infiltration des N. opticus. Ein weiterer Fall wurde in der MRT nicht nachgewiesen, sondern erst intraoperativ. Eine Sklerainfiltration konnte kernspintomographisch in keinem Fall nachgewiesen werden, obwohl ein solcher Befund in 26 Fällen histologisch gefunden wurde.

Von den 200 untersuchten Patienten wurden 59 Patienten enukleiert (29,5%), da es sich klinisch oder bildmorphologisch um große Tumorausdehnungen oder ein bulbusüberschreitendes Wachstum handelte. Bei 79 Patienten (39,5%) wurde nach Diagnosestellung aus verschiedenen Gründen zunächst keine Therapie eingeleitet, z.T. wurde der Tumor klinisch kontrolliert, z.T. lehnten die Patienten die vorgeschlagene Therapie ab. Bei den übrigen 62 Patienten wurde mit kurativer Intention eine bulbuserhaltende Therapie durchgeführt. So konnte bei 8 Patienten (4,0%) die Tumorkontrolle durch eine Lokalexzision des Tumors erfolgen. Eine Brachytherapie erfolgte mit Jod- bzw. Ruthenium-Applikatoren bei 46 Patienten (23,0%). 8 Patienten (4,0%) wurden einer Protonen- oder Photonenbestrahlung zugeführt.

3.1.3 Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren

Bei allen 22 Patienten mit Aderhauthämangiom fand sich ein einseitiger und solitärer Tumor, dagegen war bei den 43 Patienten mit Retinoblastom der Befall bei 23 Patienten an einem und bei 20 Patienten in beiden Augen lokalisiert. Da von den Patienten mit beidseitigem Befall zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 5 Patienten einseitig enukleiert worden sind, wurden insgesamt 58 befallene Augen untersucht. Bei 5 Augen fand sich magnetresonanztomographisch ein Befall mit 2 Tumoren, die übrigen traten solitär auf. Von den 36 Patienten mit Metastasen zeigten 8 einen beidseitigen Befall, bei 4 Augen konnten 2 oder mehr Metastasen nachgewiesen werden, so daß insgesamt 52 Tumoren beurteilt werden konnten (Abb. 3-10). Die 200 Melanome des Vergleichskollektivs traten einseitig auf, bei einem Patienten wurde eine retinale Melanommetastase nachgewiesen, die aufgrund der geringen Größe bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Den höchsten Anteil an kleinen Tumoren wiesen Hämangiome mit 90,9% (n=20) und Metastasen mit 86,5% (n=45) auf, mittelgroße Metastasen traten in 9,6% (n=5), mittelgroße Hämangiome traten in 9,1% (n=2) und große Metastasen in 3,8% (n=2) auf. Den größten Anteil an großen Tumoren wiesen Melanome mit 21,0% (n=42) auf, mittelgroße Melanome fanden sich in 25,5% (n=51) und kleine in 53,5% (n=107). Retinoblastome waren bei Diagnosestellung in 52,4% (n=33) klein, in 33,3% (n=21) mittelgroß und in 14,3% (n=9) groß. Das mittlere Volumen der Tumoren betrug für Metastasen 0,22 ml (0,01 bis 2,60 ml, Median 0,10 ml), für Retinoblastome 0,54 ml (0,01 bis 1,60 ml, Median 0,46 ml), für Hämangiome 0,18 ml (0,01 bis 0,83 ml, Median 0,08 ml) und für Melanome 0,61 ml (0,01 bis 2,73 ml, Median 0,44 ml).

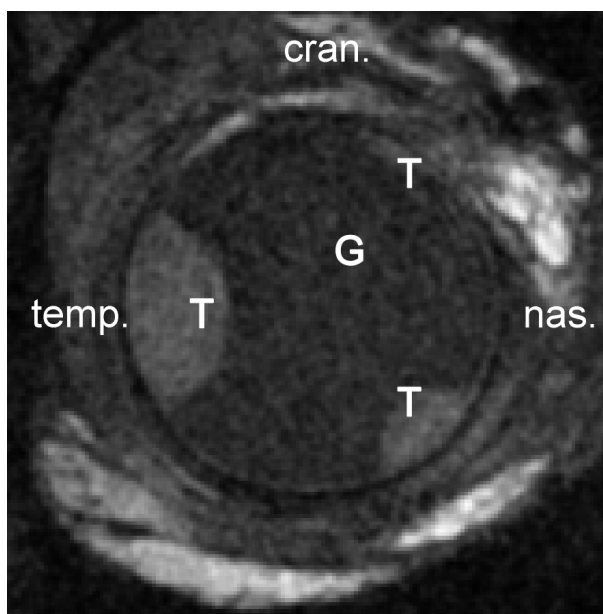


Abb. 3-10: Bulbusmetastasen (3 Herde), MRT-Schicht T1-gewichtet in koronarer Schichtführung (T=Metastasen, G=Glaskörper)

Die verschiedenen bei Bulbustumoren auftretenden Tumorformen (Abb. 3-11) sind bei den einzelnen Entitäten unterschiedlich häufig anzutreffen (Abb. 3-12).

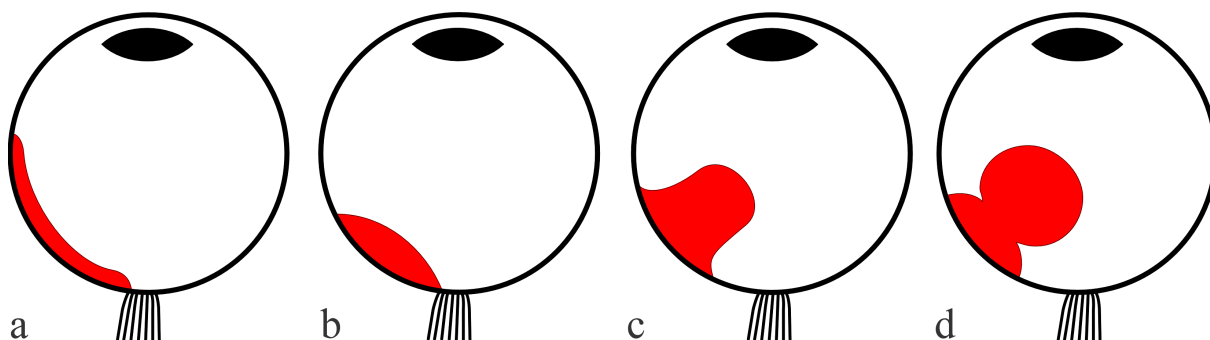


Abb. 3-11: Tumorformen, die bei den häufigsten Bulbustumoren auftreten

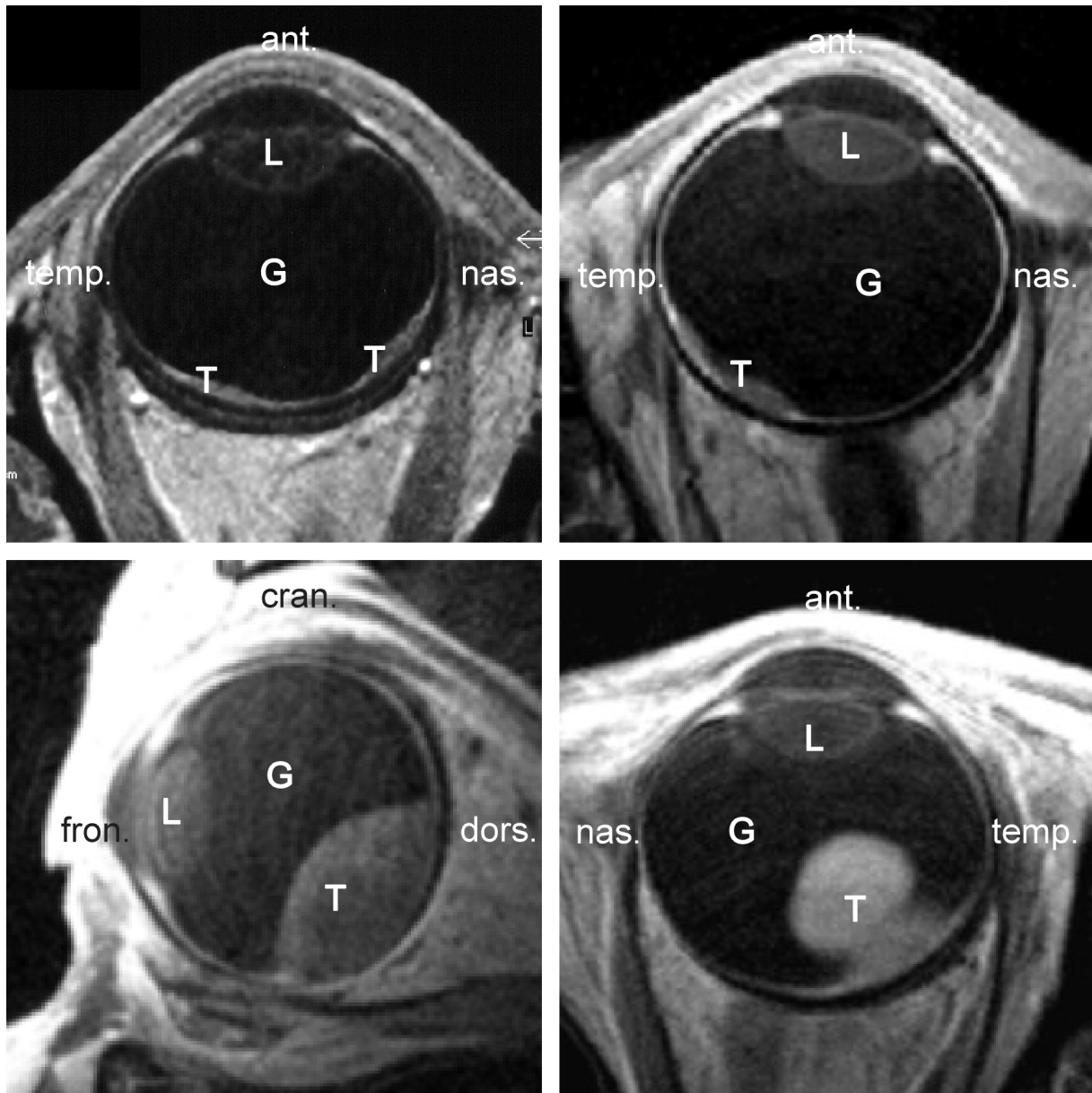


Abb. 3-12: Tumorformen bei Bulbustumoren in der MRT, links oben rasenförmiger Tumor (Metastase), rechts oben flacher Tumortyp (Aderhautmelanom), links unten hügelartige Form (Metastase), rechts unten pilzförmiger Tumor (Aderhautmelanom) (T=Melanom/Metastase, G=Glaskörper, L= Linse)

Bei den Metastasen trat der rasenförmige Typ mit 55,8% (n=29) am häufigsten auf, gefolgt vom linsenförmigen Typ in 28,8% (n=15) und dem hügelförmigen Typ in 15,4% (n=8). Der pilzförmige Typ wurde bei Metastasen nicht gefunden. Unterschiede innerhalb der Metastasen zeigten sich in Abhängigkeit vom Primärtumor. Bei Metastasen von Mammakarzinomen war der rasenförmige Typ mit 71,4% (n=20) deutlich häufiger als der linsenförmige Typ mit 17,9% (n=5). Dagegen war bei Metastasen von Bronchialkarzinomen der linsenförmige Typ mit 58,3% (n=7) häufiger als der rasenförmige Typ mit 33,3% (n=4). Bei Retinoblastomen war der hügelförmige und pilzförmige Typ mit jeweils 36,5% (n=23) am häufigsten, der linsenförmige Typ mit 23,8% (n=15) und der rasenförmige Typ mit 3,2% (n=2) deutlich

seltener. Hämangiome zeigten mit 81,8% (n=18) überwiegend eine Linsenform und nur in 18,2% (n=4) Hügelform, der pilzförmige und rasenförmige Typ wurden nicht beobachtet. Melanome waren in 37,5% (n=75) hügelartig, in 36,0% (n=72) pilzförmig und in 26,5% (n=53) linsenförmig. Der rasenförmige Typ trat nicht auf.

Bei allen Tumorentitäten lag die Mehrzahl der Tumoren mit dem Hauptteil im posterioren Anteil des Bulbus. Bei Metastasen lag der Anteil bei 80,8% (n=42), bei Hämangiomen bei 100,0% (n=22), bei Retinoblastomen bei 85,7% (n=54) und bei Melanomen bei 66,0% (n=132). Eine Infiltration des Ziliarkörpers war bei 9,6% (n=5) der Metastasen, 3,2% (n=2) der Retinoblastome und 18,5% (n=37) der Melanome nachzuweisen, bei Hämangiomen trat eine Ziliarkörperinfiltration nicht auf. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren. Ein ziliarer Tumorursprung wurde bei Metastasen in 1,9% (n=1) und bei Melanomen in 3,5% (n=7) und bei Retinoblastomen und Hämangiomen in keinem der Fälle gefunden (Abb. 3-13).

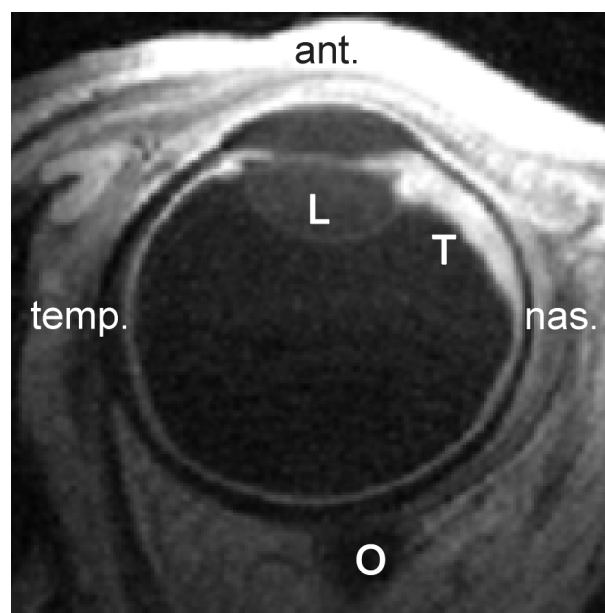


Abb. 3-13: Ziliarkörperinfiltration eines Aderhautmelanoms anterior des Bulbusäquators, MRT-Schicht T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe (T=Melanom mit Ziliarkörperinfiltration, L=Linse, O=Nervus opticus)

Während bei 28,6% (n=18) der Retinoblastome, bei 6,8% (n=3) der Aderhautmetastasen und bei 7,0% (n=14) der Melanome ein bulbusüberschreitendes Wachstum gefunden wurde, trat dies bei Hämangiomen in keinem Fall auf. Das bulbusüberschreitende Wachstum manifestierte sich bei den Metastasen in allen 3 Fällen als Infiltration des Sehnerven, bei den Retinoblastomen in 6 Fällen als Optikusinfiltration und in einem Fall als extraokularem

Tumor. Bei den Melanomen war das Verhältnis mit 6 extraokularen Tumoren (Abb. 3-14) und 6 Optikusunfiltrationen (Abb. 3-15) ausgeglichen.

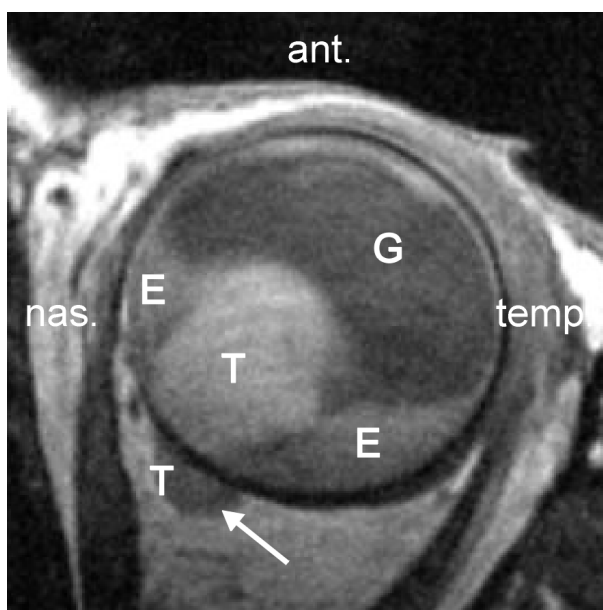


Abb. 3-14: Aderhautmelanom mit retroorbitalem Tumor, MRT-Schicht T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe (T=Melanom mit retrobulbärem Anteil (Pfeil), G=Glaskörper, E=subretinale Effusion)

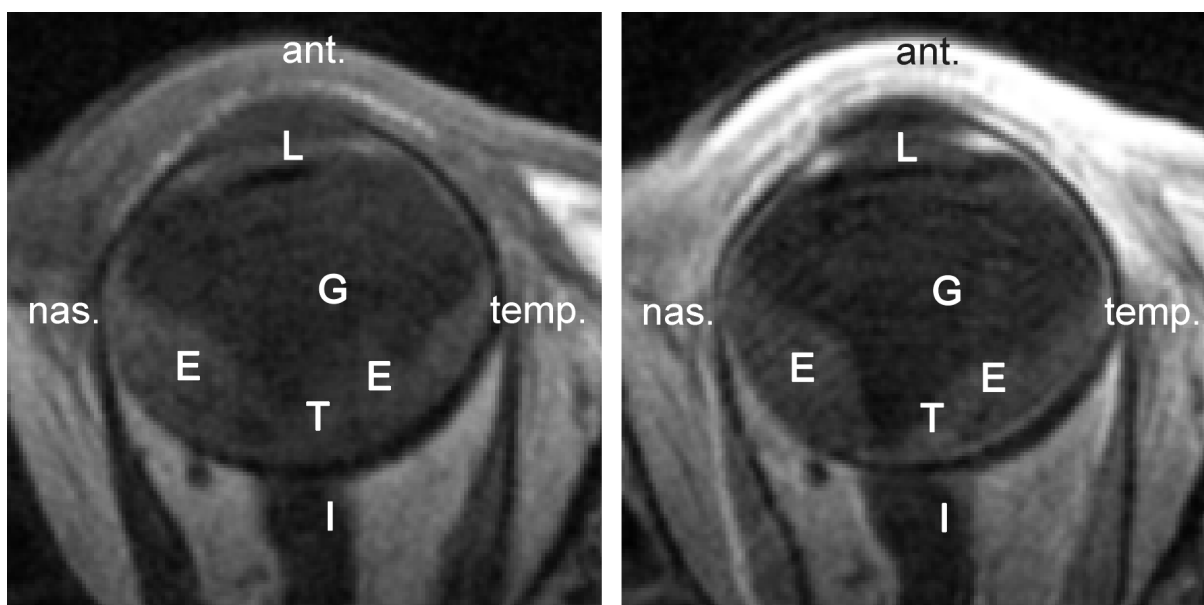


Abb. 3-15: Aderhautmelanom mit Optikusunfiltration, links MRT-Schicht T1-gewichtet nativ, rechts MRT-Schicht T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, I=Optikusinfiltration und aufgeweitete Optikusscheide, L=Kunstlinse)

Eine Netzhautablösung in der Nähe des Tumors trat bei 25% (n=11) der Patienten mit Metastasen (Abb. 3-16), bei 53,4% (n=31) der Patienten mit Retinoblastom, 18,2% (n=4) der Patienten mit Hämangiom und bei 65,5% (n=131) der Patienten mit Melanom auf.

Zwei Zeichen waren dabei charakteristisch für Netzhautablösungen mit seröser, eiweißreicher oder hämorrhagischer Effusion: zum einen die typische V-Form der Retina, die aufgrund ihrer Anheftung am Eintritt des Sehnerven und der Pars plana des Ziliarkörpers zweigeteilt ist, und zum anderen die fehlende Kontrastmittelanreicherung. Die Netzhautablösungen lagen bei Melanomen, Metastasen, Retinoblastomen und Hämangiomen in der Mehrzahl in Form von serösen oder eiweißreiche Effusionen vor, während hämorrhagische Effusionen bei allen Gruppen in weniger als 10% zu finden waren. Innerhalb der Metastasen fiel mit 41,6%, (n=5) eine Häufung von Netzhautablösungen bei Metastasen von Bronchialkarzinomen im Vergleich zu Metastasen von Mammakarzinomen mit 8,7% (n=2) auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

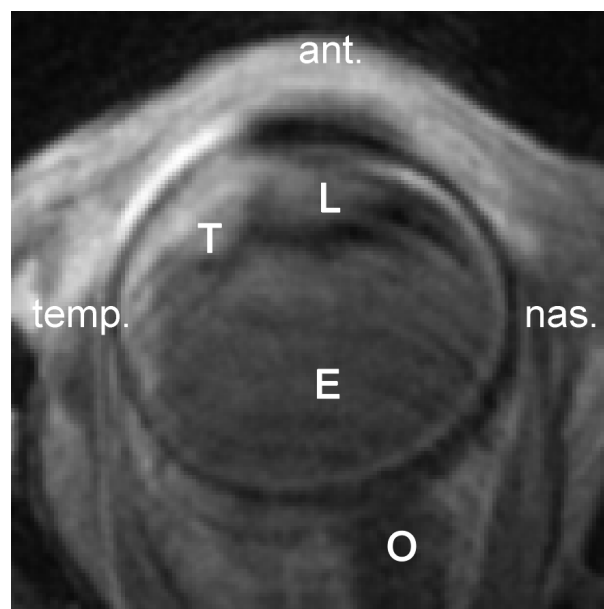


Abb. 3-16: Bulbusmetastase mit ausgedehnter Effusion, MRT-Schicht T1-gewichtet (T=Metastase, E=subretinale Effusion, L=Linse, O=Nervus opticus)

Durch den stark differierenden Melaningehalt kommen Melanome sowohl in der T1-Gewichtung als auch der T2-Gewichtung sehr unterschiedlich zur Darstellung. Mit steigendem Melaningehalt ist mit einem höheren Signal in der T1-Gewichtung zu rechnen, während das Signal in der T2-Gewichtung geringer wird. Bei 21,5% (n=43) der Melanome wurden unterschiedlich starke Pigmentierungsgrade innerhalb eines Melanoms nachgewiesen, was sich in Arealen unterschiedlicher Signalintensität widerspiegelt. Bei den einheitlich pigmentierten Aderhautmelanomen (n=157) fanden sich 43,3% (n=68) stark melanotische, 26,1% (n=41) gering melanotische und 30,6% (n=48) amelanotische Melanome (Abb. 3-17).

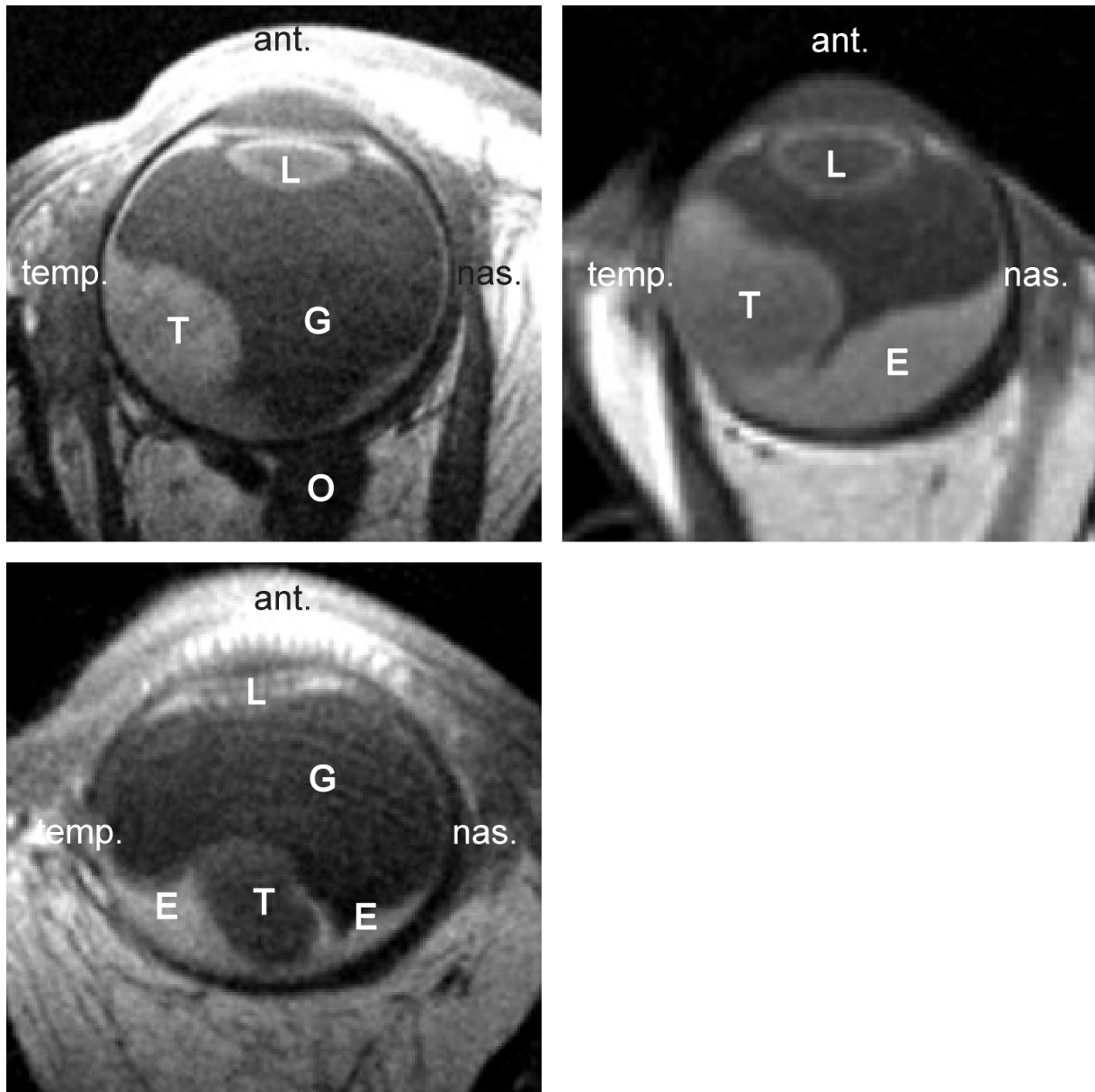


Abb. 3-17: Signalintensität von Aderhautmelanomen in der MRT (T1-gewichtet) in Abhängigkeit vom Grad der Pigmentierung, links oben hohe Signale bei hohem Melaniningehalt, rechts oben mittlere Signalintensitäten bei mittlerem Pigmentierungsgrad, links unten niedrige Signale bei amelanotischem Melanom (T=Melanom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L=Linse, O=Nervus opticus)

Bei den Metastasen fanden sich bei 51 Herden homogene Signalintensitäten innerhalb der Läsion und nur bei einem Tumor eine Zweiteilung der Signale. Von den 51 einheitlich intensen Metastasen zeigten in der nativen T1-Gewichtung 23,5% (n=12) gering hyperintense Signale, 53,0% (n=27) mäßig hyperintense und 23,5% (n=12) deutlich hyperintense Signale im Vergleich zum Glaskörper. Unterschiede bei den verschiedenen Primärtumoren fanden sich nicht.

**Tab. 3-3: Morphologische Parameter bei häufigen Bulbustumoren (absolute Fallzahlen in Klammern)
(* eine intraokulare Metastase eines Melanoms wurde wegen der geringen Größe nicht berücksichtigt)**

morphologische Kriterien		Melanom	Metastase	Retinoblastom	Hämangiom
Anzahl	Patienten	n=200	n=36	n=43	n=22
	befallene Augen	n=200	n=44	n=58	n=22
	Tumoren	n=201*	n=52	n=63	n=22
Alter	Median	57 Jahre	58 Jahre	20 Monate	46 Jahre
	Mittelwert	53 Jahre	54 Jahre	37 Monate	41 Jahre
	Spanne	9-87 Jahre	23-85 Jahre	7 Tage - 20 J.	8-70 Jahre
Zahl der Tumoren je Auge	solitär	99,5 % (199)	91,0 % (40)	91,4 % (53)	100,0 % (22)
	zwei oder mehr	0,5 % (1)	9,0 % (4)	8,6 % (5)	0,0 % (0)
		(n=200)	(n=44)	(n=58)	(n=22)
Tumolvolumen	klein (< 0,5 ml)	53,5 % (107)	86,5 % (45)	52,4 % (33)	90,9 % (20)
	mittel (0,5-1,0 ml)	25,5 % (51)	9,6 % (5)	33,3 % (21)	9,1 % (2)
	groß (> 1,0 ml)	21,0 % (42)	3,8 % (2)	14,3 % (9)	0,0 % (0)
		(n=200)	(n=52)	(n=63)	(n=22)
Tumorform	rasenförmig	0,0 % (0)	55,8 % (29)	3,2 % (2)	0,0 % (0)
	linsenförmig	26,5 % (53)	28,8 % (15)	23,8 % (15)	81,8 % (18)
	hügelförmig	37,5 % (75)	15,4 % (8)	36,5 % (23)	18,2 % (4)
	pilzförmig	36,0 % (72)	0,0 % (0)	36,5 % (23)	0,0 % (0)
		(n=200)	(n=52)	(n=63)	(n=22)
Tumorposition	posterior	66,0 % (132)	80,8 % (42)	85,7 % (54)	100,0 % (22)
	ant. ohne Ziliarinf.	12,0 % (24)	7,7 % (4)	11,1 % (7)	0,0 % (0)
	ant. mit Ziliarinf.	18,5 % (37)	9,6 % (5)	3,2 % (2)	0,0 % (0)
	ziliarer Ursprung	3,5 % (7)	1,9 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
		(n=200)	(n=52)	(n=63)	(n=22)
Netzhaut-ablösung	vorhanden	65,5 % (131)	25,0 % (11)	53,4 % (31)	18,2 % (4)
	nicht vorhanden	34,5 % (69)	75,0 % (33)	46,6 % (27)	81,8 % (18)
		(n=200)	(n=44)	(n=58)	(n=22)

Retinoblastome sind in der MRT durch sehr ausgeprägte Signalinhomogenitäten innerhalb eines Tumors und bei endophytischem Wachstum durch einen gegenüber dem Glaskörper unscharfen Rand gekennzeichnet. Nahezu alle Retinoblastome weisen in der Computertomographie Verkalkungen auf, die in der MRT als kleine Signalminderungen zu dem oben genannten inhomogenen Signal führen. In der T1-Gewichtung zeigten Retinoblastome in

87,3% (n=55) gering hyperintense Signale, nur in 7,9% (n=5) zeigten sich mäßig hyperintense Signale und in 4,8% (n=3) Bulbus-isointense Signale (Abb. 3-18).

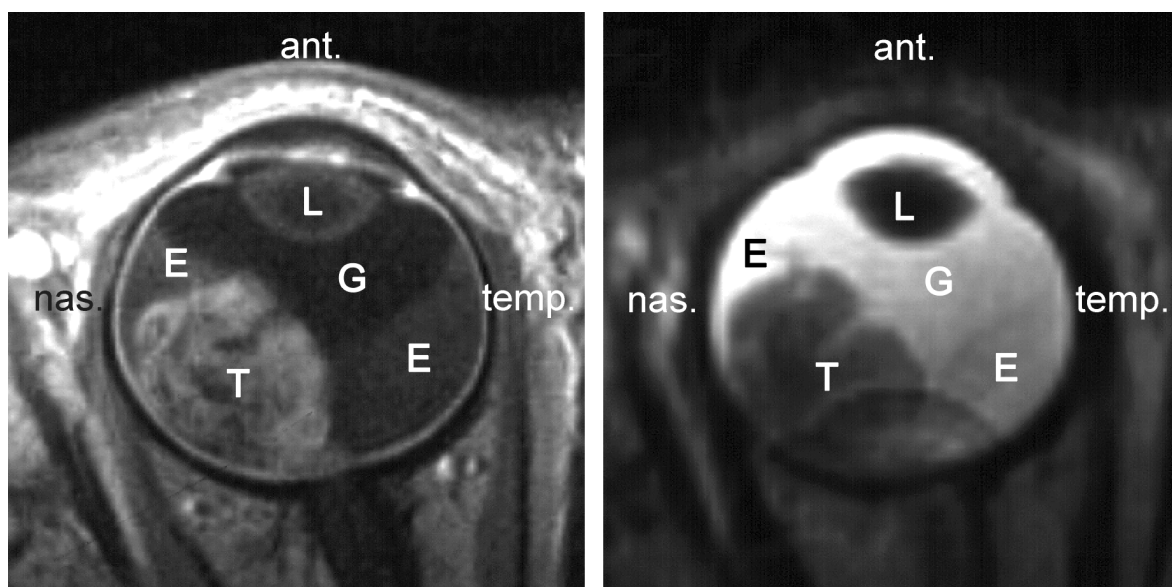


Abb. 3-18: Typisches Retinoblastom, links MRT-Schicht T1-gewichtet, rechts MRT-Schicht T2-gewichtet (T=Retinoblastom, G=Glaskörper, E=subretinale Effusion, L= Linse)

Hämangiome wiesen ein charakteristisches Signalverhalten mit gering hyperintenssem Signal in der T1-Gewichtung und Bulbus-isointensen Signalen in der T2-Gewichtung auf (Abb. 3-19).

Tab. 3-4: Signalverhalten von Bulbustumoren in der T1-Gewichtung im Vergleich zum Glaskörper

	Glaskörper-isointens	gering hyperintens	mäßig hyperintens	deutlich hyperintens
melanotisches Melanom		+	+++	++
amelanotisches Melanom	+	+++	+	
frische subretinale Blutung		++	+++	
seröse Netzhautablösung		+++	+	
Metastase		++	++	+
Hämangiom	+	+++	+	
Retinoblastom		++	++	

Tab. 3-5: Signalverhalten von Bulbustumoren in der T2-Gewichtung im Vergleich zum Glaskörper

	deutlich hypointens	mäßig hypointens	gering hypointens	Glaskörper-isointens
melanotisches Melanom	+	++	++	
amelanotisches Melanom		+	+++	
frische subretinale Blutung		++	++	
seröse Netzhautablösung			++	++
Metastase		+	++	
Hämangiom			+	+++
Retinoblastom		+	++	

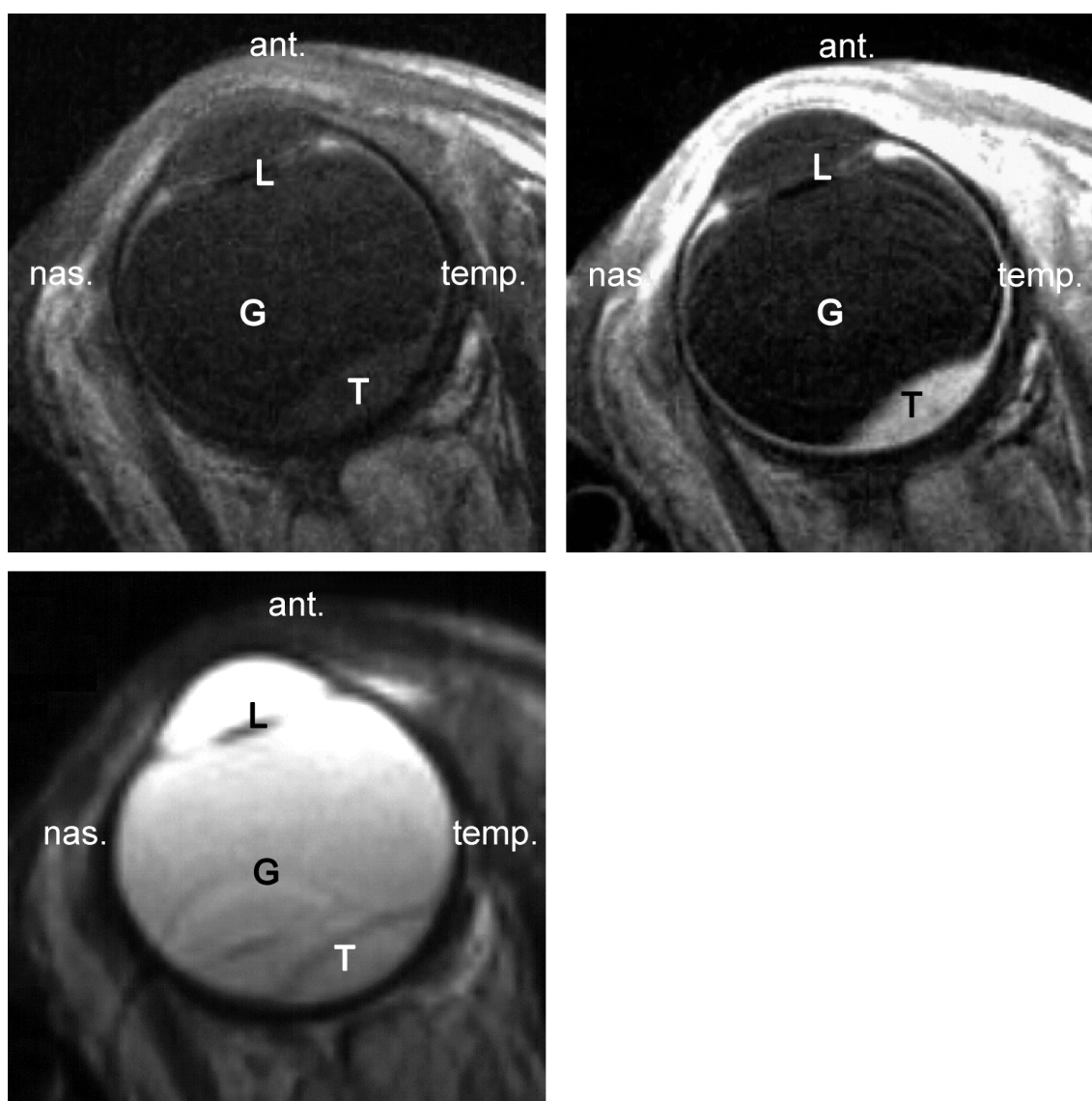


Abb. 3-19: Typisches Hämangiom des Bulbus, links oben MRT-Schicht T1-gewichtet nativ, rechts oben MRT-Schicht T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe, links unten MRT-Schicht T2-gewichtet (T= Melanom, G= Glaskörper, L= Kunstlinse)

3.1.4 Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum

Bei 7 Patienten wurde intraoperativ oder in der histopathologischen Aufarbeitung ein bulbusüberschreitendes Tumorwachstum nachgewiesen. Bei 5 Patienten fand sich eine transsklerale Ausbreitung des Tumors in das retrobulbäre Fett, bei 2 Patienten war der Tumor in den N. opticus eingewachsen. Bei 3 Patienten war das transsklerale Wachstum relativ dicht am Eintritt des N. opticus lokalisiert, in den beiden anderen Fällen posterior des Ansatzes des M. rectus medialis bzw. posterior und caudal des M. rectus lateralis.

Mit Ultraschall konnte von den 3 dicht am N. opticus gelegenen extrabulbären Tumorausdehnungen nur einer identifiziert werden, 2 wurden übersehen. Einer der beiden Tumoren am Ansatz der geraden Augenmuskeln wurde sonographisch erkannt. Von den beiden Sehnervinfiltrationen konnte mit der Sonographie eine nachgewiesen werden, die zweite Infiltration war nicht nachweisbar (Abb. 3-20).

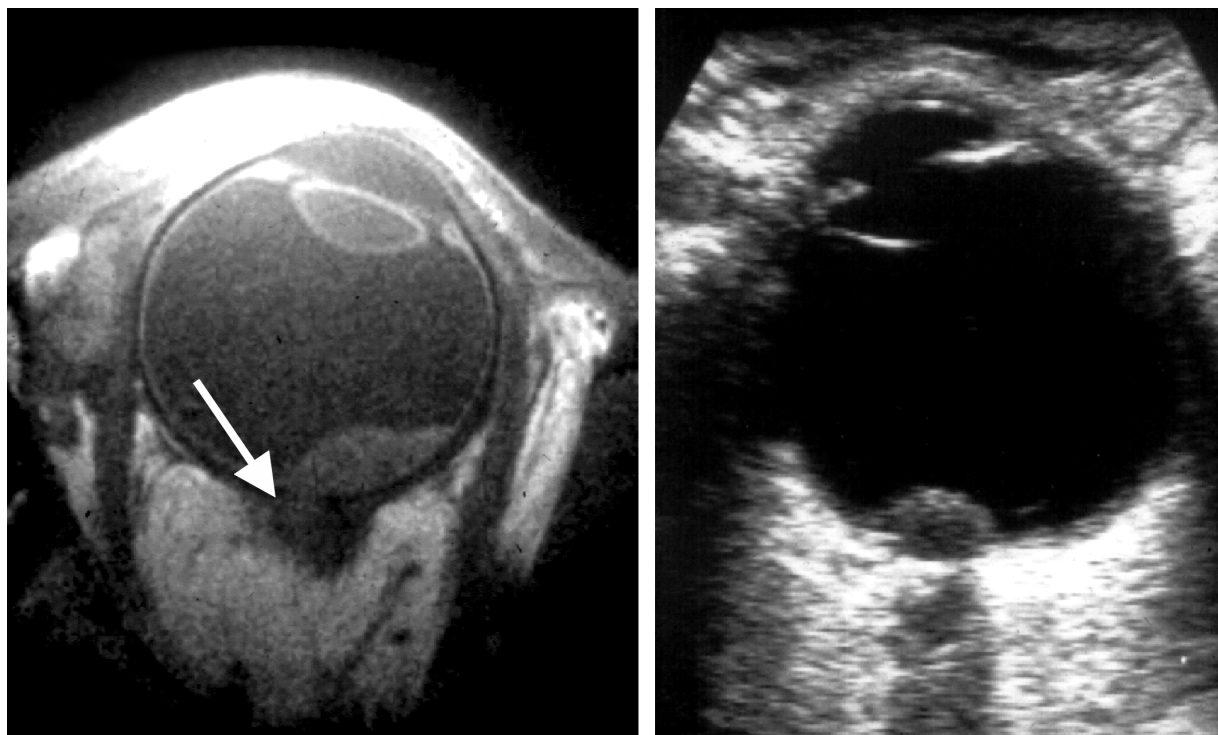


Abb. 3-20: Optikusinfiltration eines Aderhautmelanoms (histologisch gesichert) nachweisbar in der MRT (links, Pfeil), falsch negativ in der Sonographie (rechts)

Dagegen konnten mit der MRT 6 von 7 Fälle mit bulbusüberschreitendem Wachstum korrekt nachgewiesen werden (Abb. 3-21). Ein extraokulares Wachstum wurde vermutlich aufgrund

des Fehlens einer echten Raumforderung magnetresonanztomographisch übersehen. Ein Fall wurde fälschlich als Tumor mit extraokularem Wachstum eingeschätzt, wobei hier der Ansatz des M. rectus medialis als Tumor fehlinterpretiert wurde. Auch sonographisch wurde dieser Fall falsch diagnostiziert. Insgesamt betrug die Zahl der sonographisch falsch positiven und histologisch tumorfreien Befunde 5.

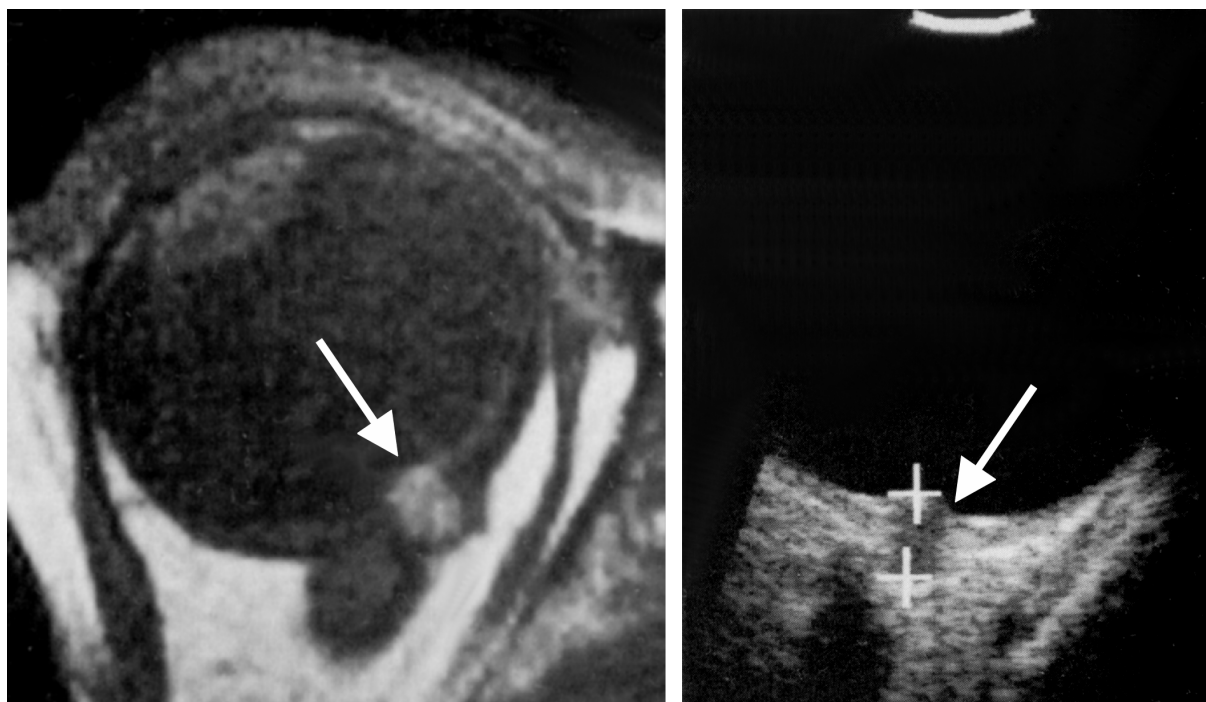


Abb. 3-21: Extrabulbäres Tumorwachstum eines Aderhautmelanoms, nachweisbar als signalreiche Raumforderung außerhalb des Bulbus in der MRT (links, Pfeil) und als echoarme Raumforderung in der Sonographie (rechts, Pfeil)

Extraokulares Wachstum konnte mit Ausnahme der Optikusinfiltration magnetresonanztomographisch am besten auf nativen T1-gewichteten Aufnahmen nachgewiesen werden. Eine Optikusinfiltration war in den nachgewiesenen Fällen anhand einer flauen Kontrastmittelaufnahme in der T1-Gewichtung zu diagnostizieren. Zusätzlich war in beiden Fällen eine diskrete Erweiterung des papillennahen Subarachnoidalraumes in der T2-Gewichtung zu visualisieren.

3.1.5 Genauigkeit der MRT bei der Tumorummetrie

3.1.5.1 In-vitro-Experiment an isolierten Schweineäugen

Von den 25 präparierten Schweineäugen waren 23 bezüglich der Tumorummetrie auswertbar, bei den übrigen war es bei der Präparation zu einer Fehlinjektion außerhalb des Bulbus gekommen. Durch die Injektion der simulierten Raumforderung konnten zwei unterschiedliche Tumorformen erzeugt werden. Ophthalmoskopisch stellte sich bei 14 Äugen der Tumor ellipsoid und bei 9 Äugen pilzförmig und zum Teil polyzyklisch dar. Die simulierten Tumoren stellten sich in der T1-gewichteten MRT als signalreiche Raumforderungen innerhalb des Bulbus dar und entsprachen damit dem Erscheinungsbild melanisierter Aderhautmelanome (Abb. 3-22).

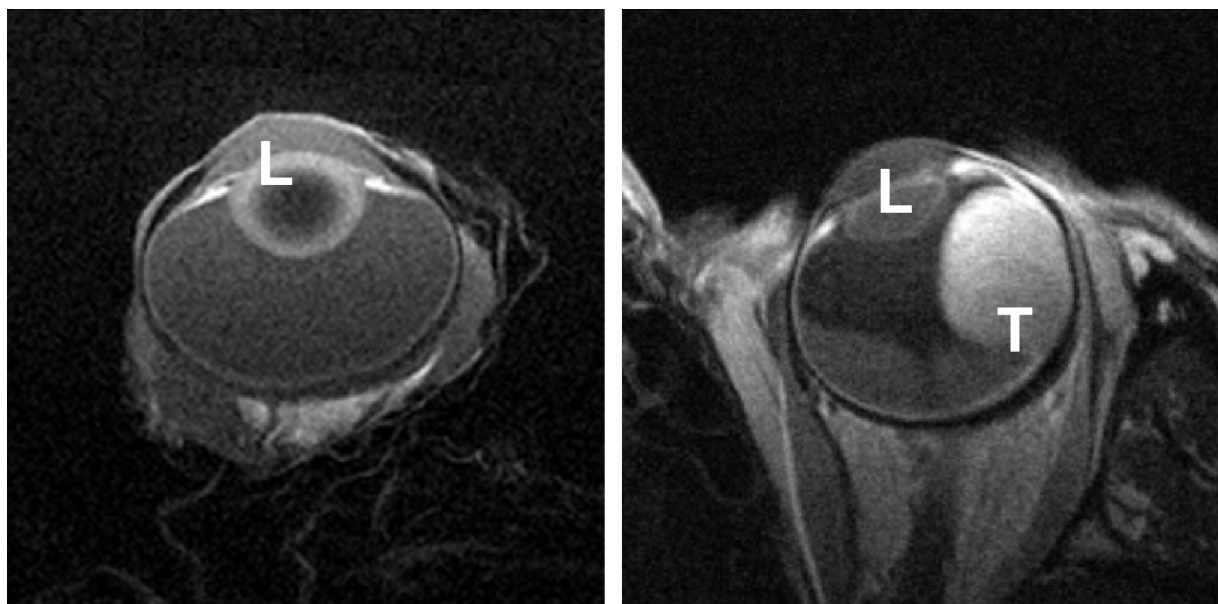


Abb. 3-22: Vergleich des MR-Bildes eines präparierten tumorfreien Schweineäuges (links) mit dem MRT-Bild eines menschlichen Tumor-tragenden Äuges (rechts) (L=Linse, T=Melanom)

In allen Fällen konnten die erzeugten Tumorformen magnetresonanztomographisch nachvollzogen werden (Abb. 3-23).

Sämtliche erzeugten intrabulbären Tumoren konnten mit der Volumetriesoftware segmentiert und volumetriert werden (Abb. 3-24).

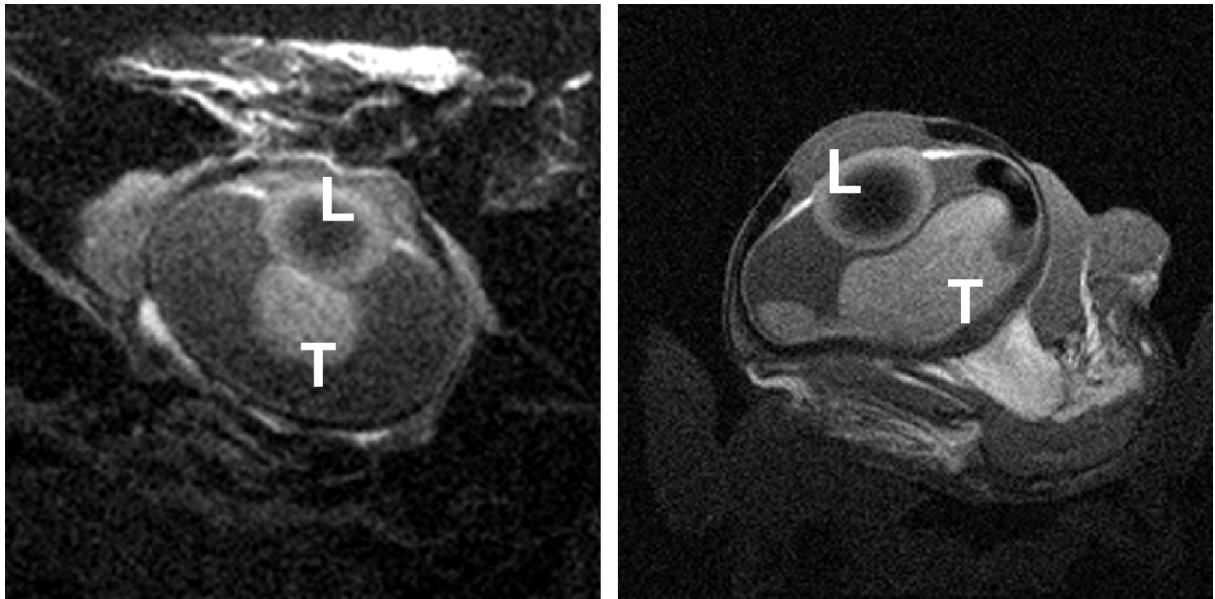


Abb. 3-23: Beispiele für unterschiedliche Formen der erzeugten Tumoren in präparierten Schweineaugen, links runde Tumorform, rechts pilzförmiger Tumor (T=künstlicher Tumor, L=Linse)

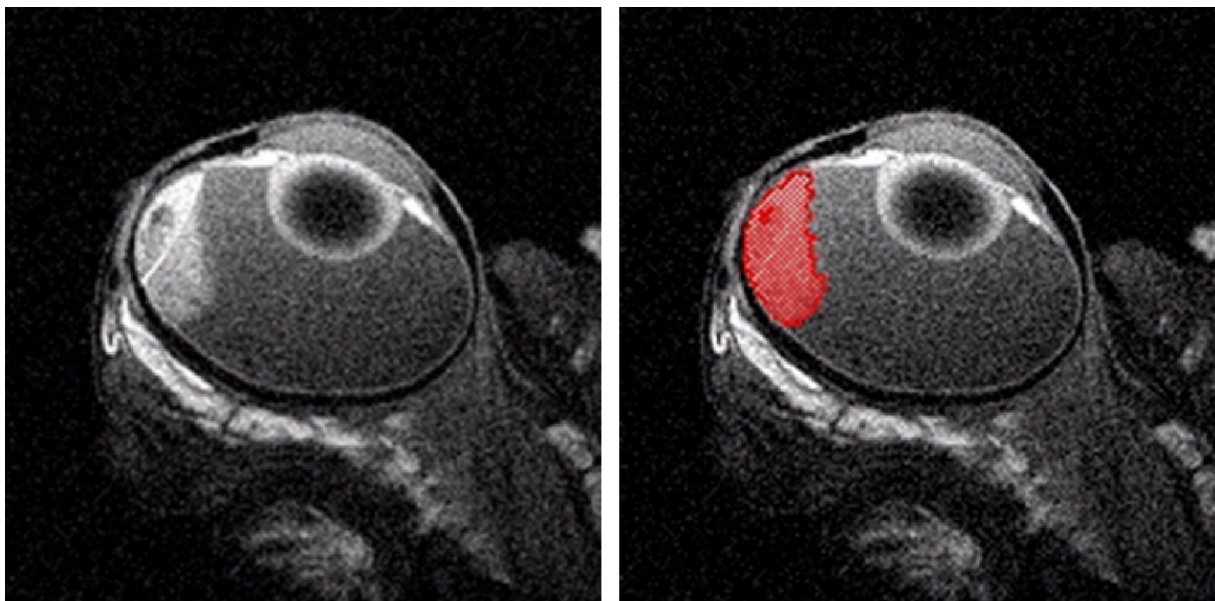


Abb. 3-24: Präpariertes Schweineauge, links Original-MRT-Bild (T1-Gewichtung), rechts nach halbautomatischer Segmentierung (rot schraffiert)

Die injizierten Volumina von 0,05 bis 3,0 ml (Mittelwert 0,94 ml, Standardabweichung 0,78 ml) wurden mit geringer Abweichung in der Volumetrie gemessen (Abb. 3-25), der Korrelationskoeffizient betrug 0,96 ($p < 0,001$).

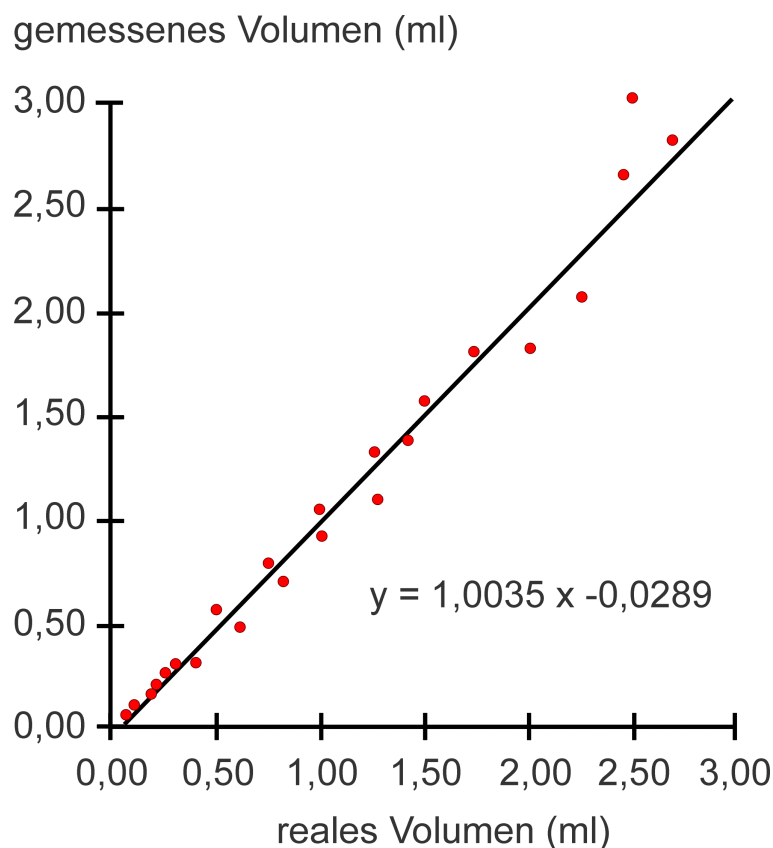


Abb. 3-25: Korrelation zwischen gemessenem und realem Volumen des künstlichen Tumors mit Regressionsgeraden

Der relative Fehler betrug im Gesamtkollektiv 0,04 +/- 0,02, für kleine Tumoren unter 1 ml Volumen 0,05 +/- 0,08 und für Tumoren größer 1 ml Volumen 0,02 +/- 0,08. Eine geringfügig bessere Genauigkeit fand sich für ellipsoide Tumoren mit einem relativen Fehler von 0,03 +/- 0,06 im Vergleich zu pilzförmigen / polyzyklischen Tumoren mit 0,05 +/- 0,11.

3.1.5.2 In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen

Die mit der Durchmesser-methode berechneten Volumina der Augentumoren zeigten Werte von 0,18 bis 2,10 ml (Median 0,81 ml, Mittelwert 0,78 ml, Standardabweichung 0,36 ml), für das gleich Kollektiv ergaben sich planimetrisch mit der „summation of area“-Methode Werte von 0,20 bis 2,26 ml (Median 0,73 ml, Mittelwert 0,76 ml, Standardabweichung 0,37 ml).

Die relative Differenz zwischen den beiden verwendeten Volumetriemethoden schwankte zwischen -26,2% und +27,1% für das Gesamtkollektiv und bei Betrachtung der absoluten

Werte zwischen 0,4% und 27,1% (Median 8,4%, Mittelwert 10,3%). Da die Metastasen im vorliegenden Kollektiv durchschnittlich kleinere Volumina als die Melanome aufwiesen, wurden bei den Metastasen höhere relative Differenzen als bei den Aderhautmelanomen gemessen. Die Volumina wurden getrennt nach Metastasen und Aderhautmelanomen graphisch dargestellt (Abb. 3-26).

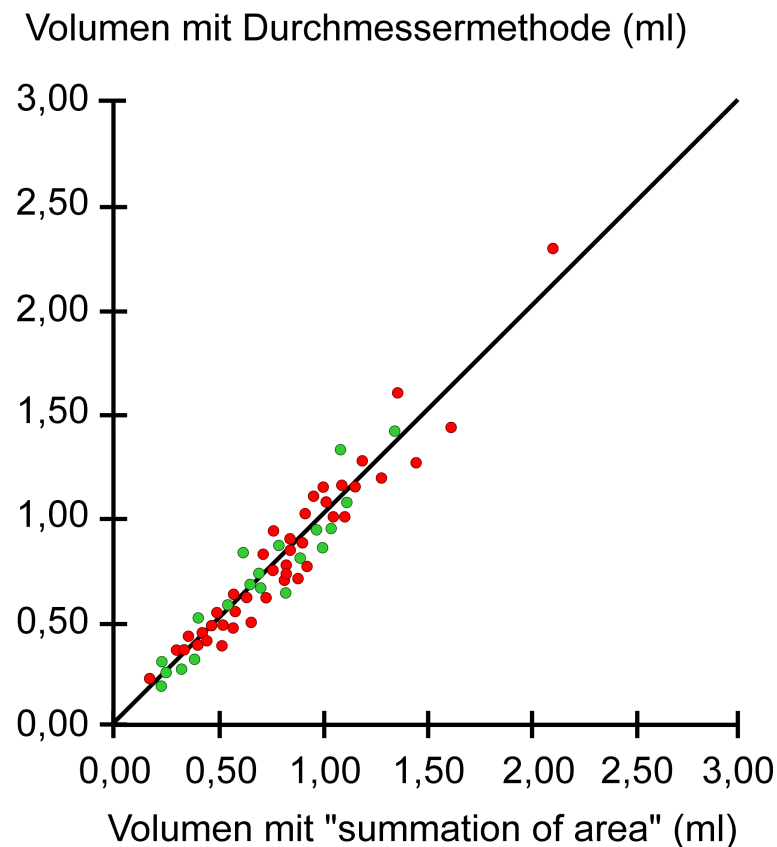


Abb. 3-26: Gegenüberstellung der Tumervolumina, die mit „summation of area“- und Durchmesser-Methode bestimmt wurden

3.2 Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren

3.2.1 Erstellung isotroper MRT-Datensätze

3.2.1.1 Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe

Das Signal-Rausch-Verhältnis für den okularen Tumor betrug im Mittel für die Untersuchung mit der 8-cm-Spule 22,2 (Standardabweichung 9,3) und mit der 5-cm-Spule 49,9 (Standardabweichung 26,3) (Abb. 3-27).

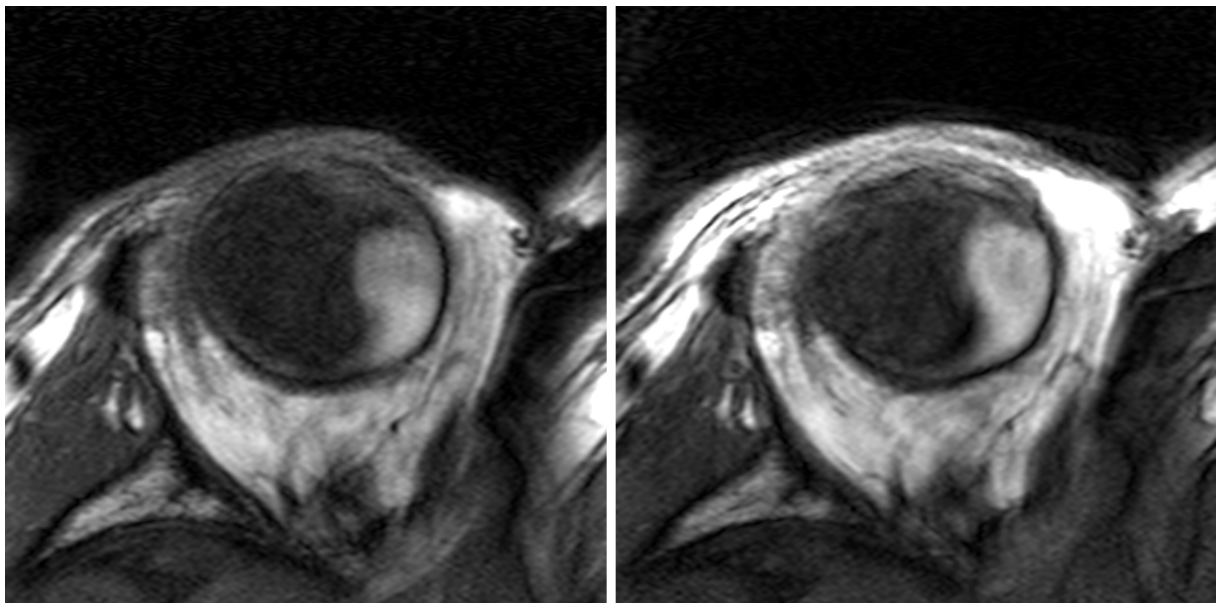


Abb. 3-27: Vergleich von MRT-Aufnahmen mit Oberflächenspulen unterschiedlichen Durchmessers, links geringeres Signal-Rausch-Verhältnis mit der 8-cm-Spule, rechts 5-cm-Spule

Erwartungsgemäß geringere Mittelwerte fanden sich für das Signal-Rausch-Verhältnis des Glaskörpers, für die Untersuchung mit der 8-cm-Spule wurde ein Wert von 6,5 (Standardabweichung 1,4) und mit der 5-cm-Spule von 16,3 (Standardabweichung 5,6) ermittelt.

Auch das für die Tumorerkennung wichtige Kontrast-Rausch-Verhältnis war im Spulenvergleich bei der kleineren Spule mehr als doppelt so groß wie bei der größeren Spule, der Mittelwert für die Untersuchung mit der 8-cm-Spule betrug 15,7 (Standardabweichung 8,2) und mit der 5-cm-Spule 33,6 (Standardabweichung 22,5).

3.2.1.2 MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit

Die spulennahen Schichten des Phantoms zeigten erwartungsgemäß die stärksten Signalintensitäten in den Anschnitten der mit Kontrastmittel gefüllten Bohrungen. Die höchsten Signalintensitäten wurden dabei in der Region gefunden, die unmittelbar der 5-cm-Oberflächenspule anlag. Diese kreisförmige Region entsprach in ihrem Durchmesser dem Durchmesser der Oberflächenspule, außerhalb des Bereiches fielen die Signalintensitäten deutlich ab.

Mit zunehmendem Abstand der Schichten von der Oberflächenspule fielen in den MRT-Aufnahmen Abweichungen von bis zu 3 mm gegenüber dem 1-cm-Gitternetz auf, das digital über die Bilder projiziert wurde. Um die Ursache der Abweichungen der gemessenen Säulenschnitte von der Idealposition zu klären, wurde die Position der Spitze der Bohrungen aller 100 Bohrungen fotografiert und ebenfalls digital über das Schichtbild projiziert (Abb. 3-28).

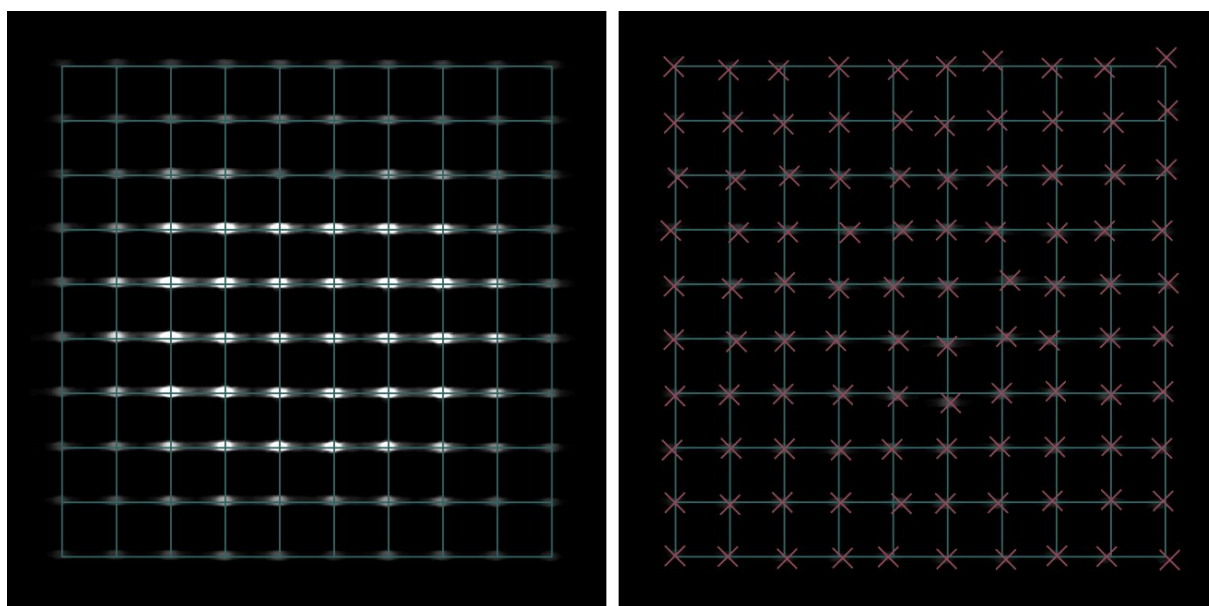


Abb. 3-28: Vergleich der obersten (links) und untersten (rechts) MRT-Schicht mit überlagertem 1-cm-Gitternetz (grün) und der fotografisch nachgewiesenen Position der Spitze der 100 Bohrungen (rot)

Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der gemessenen und realen Positionen, die Abweichungen lagen im Submillimeterbereich. Die befürchteten Bildstörungen (Kissenverzug, Bildverzerrungen) konnten zumindest für das verwendete Bilderzeugungssystem nicht nachgewiesen werden.

Auch in die Tiefe des Phantoms hinein war mit zunehmendem Abstand von der Spule eine Abnahme der Signale der Kontrastmittelsäulen zu beobachten. Schon in 3 cm Tiefe war der Rand der homogenen Ausleuchtung durch die Oberflächenspule erreicht und der Signalabfall deutlich (Abb. 3-29).

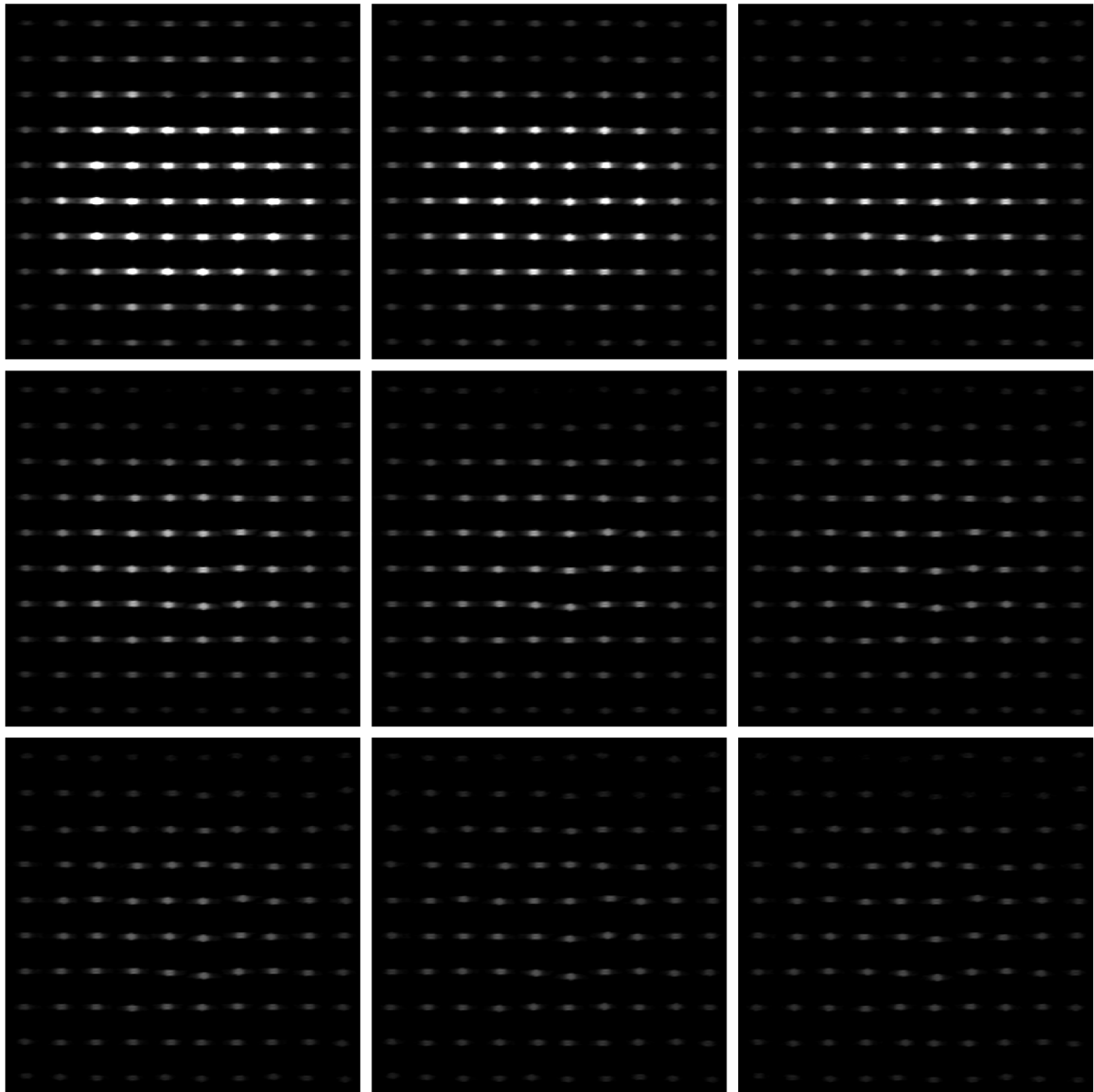


Abb. 3-29: 9 exemplarische MRT-Schichten mit einer Schichtdicke von 0,6 mm im Abstand von 3,0 mm, links oben Spulen-nahe Schicht, rechts unten Spulen-ferne Schicht

3.2.1.3 Schichtdickenphantom

Bei der Auswertung der Einzelschichten wurde prinzipiell nur eine vollständig dargestellte oder mindestens 75%ig abgebildete Kerbe gewertet. Die Anzahl der nachgewiesenen mit Kontrastmittel gefüllten Kerben schwankte unabhängig von der gewählten Schichtdicke innerhalb der Messung mit einer Schichtdicke um ein bis zwei Kerben (Abb. 3-30).

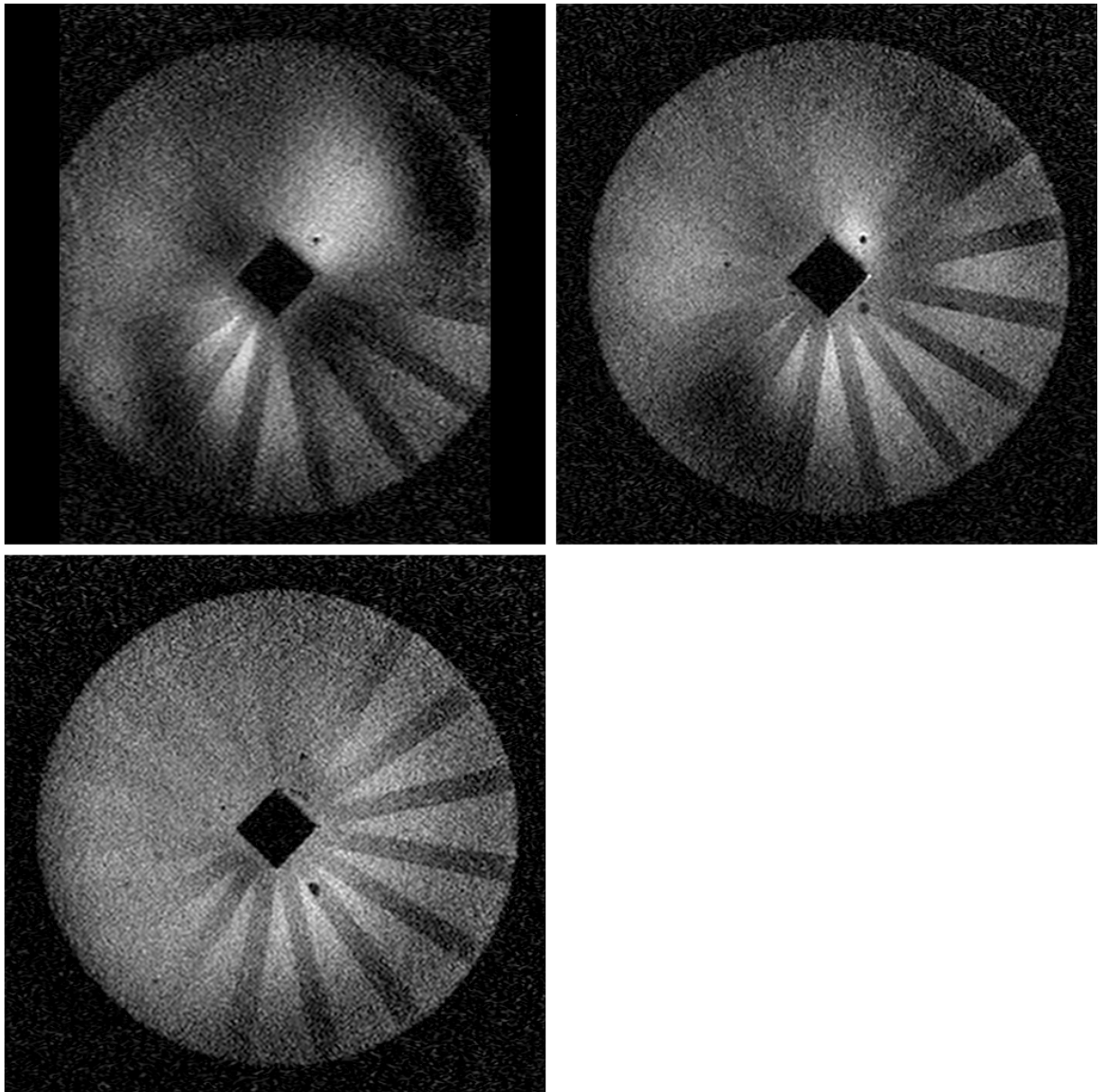


Abb. 3-30: Vergleich der MRT-Bilder des Schichtdickenphantoms mit unterschiedlichen Schichtdicken, links oben 0,3 mm, rechts oben 0,4 mm und links unten 0,6 mm Schichtdicke

Bei Verwendung der 0,3-mm-Schichtdicke fanden sich pro Schicht durchschnittlich 4,02 Kerben (2-6 Kerben), was einer durchschnittlichen Schichtdicke von 0,40 mm entsprach. Bei der 0,4-mm-Schichtdicke wurden pro Schicht im Mittel 5,02 Kerben (4-7 Kerben)

entsprechend 0,50 effektiver Schichtdicke und bei der 0,6-mm-Schichtdicke pro Schicht durchschnittlich 7,48 Kerben (6-9 Kerben) entsprechend 0,75 effektiver Schichtdicke gefunden.

3.2.2 Erstellung isotroper CT-Datensätze

3.2.2.1 Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen

Bei den Patienten der Vorstudie wurde die Bildqualität zwischen den bislang verwendeten 2-mm-Standard-Schichten und den 1-mm-Spiral-Schichten verglichen. Bei allen 6 Patienten zeigte sich, daß unabhängig davon, ob die Untersuchung nativ oder kontrastmittelgestützt durchgeführt wurde, die Bildqualität der transversalen Schichten bei der 2-mm-Schichtung besser als bei den 1-mm-Spiral-Schichten war. Dieses machte sich vor allem durch ein störendes Rauschen und leichte Streifenartefakte bemerkbar, die Detailerkennung war bei den 1-mm-Spiral-Schichten jedoch besser (Abb. 3-31).

Bei der Quantifizierung des Rauschens zeigte sich für die 2-mm-Schichten im Bereich des Bulbus ein um etwa 130% höheres Signal-Rausch-Verhältnis als für die 1-mm-Spiral-Schichten. Bei den sekundären Rekonstruktionen dagegen waren die 1-mm-Spiral-Schichten den 2-mm-Schichten deutlich überlegen. Auf den Rekonstruktionen der 2-mm-Schichten ist jede Schicht durch eine Kante von der nächsten zu unterscheiden, die dünne knöcherne Begrenzung ist an einigen Stellen vermeintlich durchbrochen. Die Übergänge der Rekonstruktionen aus den 1-mm-Spiral-Schichten sind nahezu glatt, es finden sich weniger Streifenartefakte als auf den Originalschichten, das Signal-Rausch-Verhältnis ist bei den 2-mm-Schichten nur um etwa 50% höher als bei den 1-mm-Spiral-Schichten.

Im extrakalen Kompartiment wurden bei 18 Patienten folgende Befunde erhoben: 6 Patienten zeigten Raumforderungen der Tränendrüsen, darunter fanden sich 3 Lymphome (Abb. 3-32) (davon in einem Fall beidseitig), ein pleomorphes Adenom, ein entzündlicher Pseudotumor und ein Karzinom.

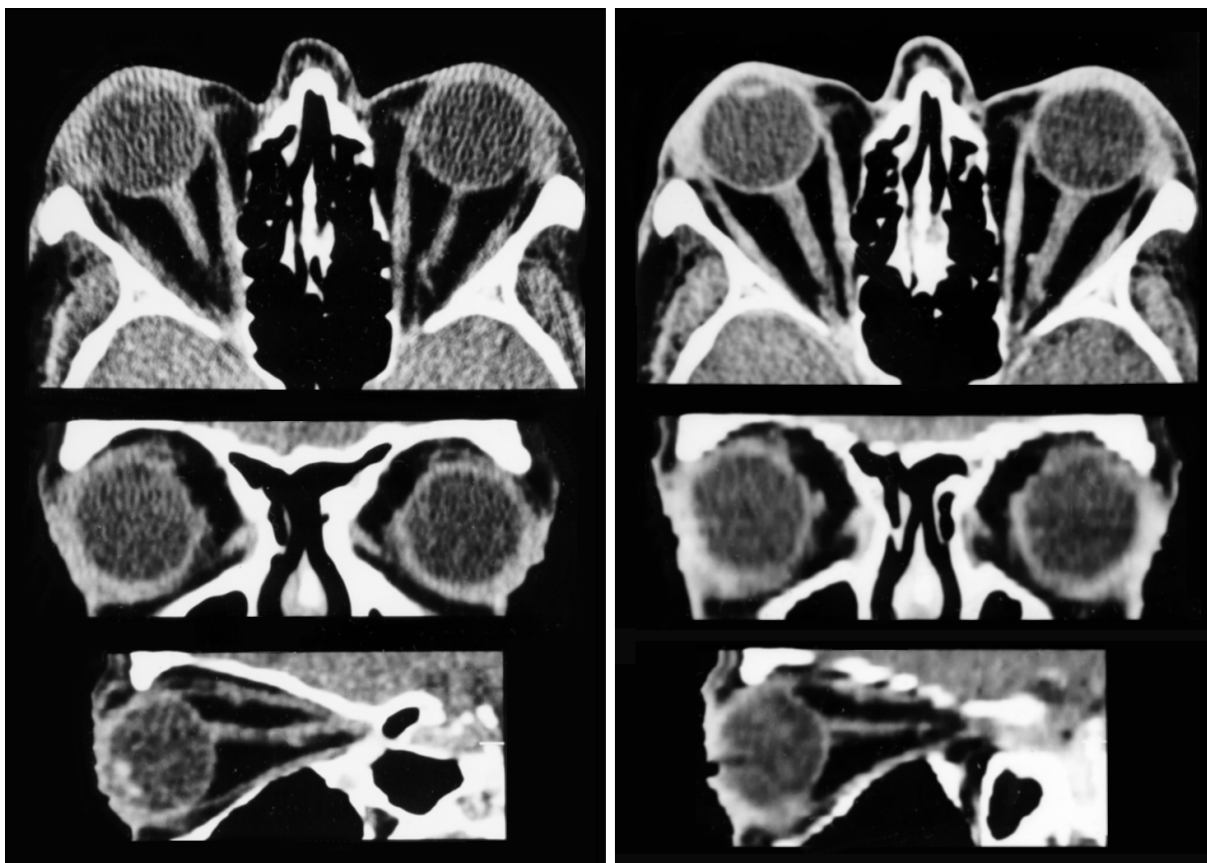


Abb. 3-31: Vergleich transversaler Originalschichten mit einer Schichtdicke von 1 mm (links) und 2 mm (rechts) und den dazugehörigen koronaren und sagittalen Reformatierungen

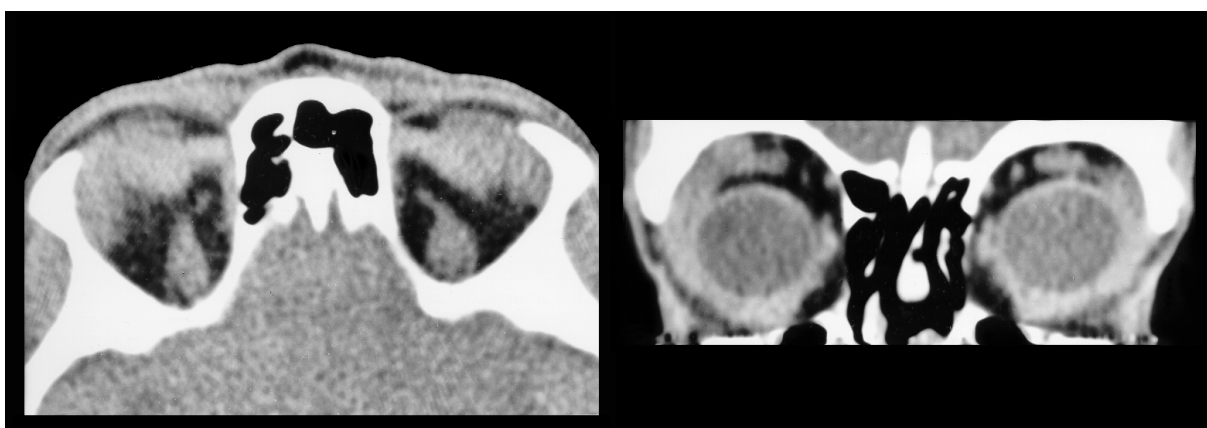


Abb. 3-32: Tränenendrüselymphom in der dünn-schichtigen Computertomographie, links transversale 1-mm-Originalschicht, rechts koronare Reformatierung

Je einmal wurde die Diagnose eines Dermoids und eines Epidermoids gestellt. Bei 3 orbitalen Raumforderungen zeigte sich ein Ursprung im periorbitalen Gewebe (Mucozele, Oberkieferhöhlen-Tumor mit Orbitaeinbruch und sinugene Orbitaphlegmone). Bei 3 Patienten wurden Gefäßveränderungen gefunden (Sinus cavernosus-Fistel, erweiterte V. ophthalmica und durale Fistel). 2 Patienten wiesen komplexe Frakturen im Bereich des Orbitabodens bzw.

der Orbitaspitze auf. Bei 2 Patienten mit Keilbeinmeningeom konnte eine orbitale Beteiligung ausgeschlossen werden.

Bei den 5 intrakonalen Raumforderungen handelte es sich bei 3 Patienten um Vergrößerungen des Sehnervens, wobei ein Gliom des N. opticus, eine Neuritis N. optici und ein Optikusscheidenmeningeom diagnostiziert wurden. Während das Optikusscheidenmeningeom durch seine tubuläre Verdickung mit Verkalkungen und das Gliom durch eine spindelförmige Verdickung des Nerven gekennzeichnet waren (Abb. 3-33), fand sich im Falle der Neuritis eine Aufweitung des Subarachnoidalraumes (Abb. 3-34). In 2 Fällen wurde ein kavernöses Hämangion gefunden, wobei eines davon teilweise thrombosiert erschien.

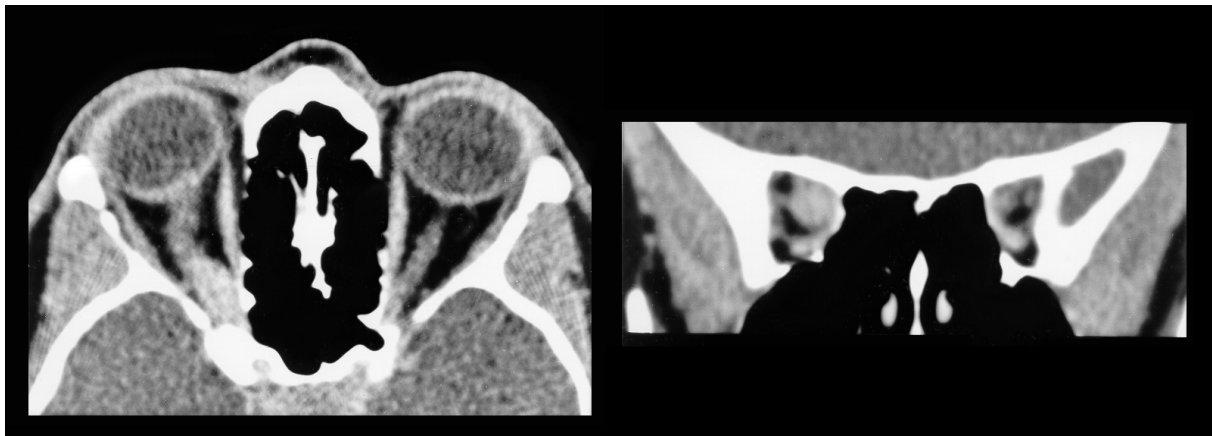


Abb. 3-33: Optikusgliom in der dünn-schichtigen Computertomographie, links transversale 1-mm-Originalschicht, rechts koronare Reformatierung

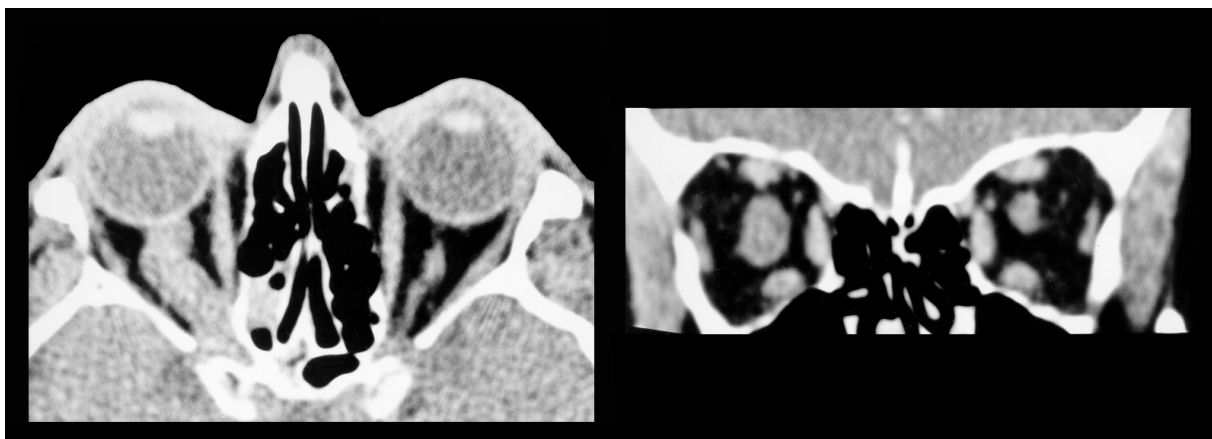


Abb. 3-34: Neuritis N. optici in der dünn-schichtigen Computertomographie, links transversale 1-mm-Originalschicht, rechts koronare Reformatierung

Bei den Augenmuskelerkrankungen lagen in allen 5 Fällen endokrine Orbitopathien mit Verdickungen der Mm. recti inferiores vor. Die Veränderungen zeigten verschiedene

Schweregrade mit unterschiedlich stark verdickten Muskeln, wobei in 2 Fällen zentrale Hypodensitäten im Sinne fettiger Degenerationen erkennbar waren [22].

Im Bereich des Bulbus fanden sich 2 Raumforderungen, eine große Netzhautablösung und ein entzündlicher Prozess im Tenonschen Raum.

Bei der Bewertung der Bildqualität war in 22 von 29 Fällen keine Stufenbildung zwischen den Bildern beider Spiralen nachweisbar. Bei 5 Patienten waren lediglich geringfügige Stufen im Übergangsbereich zu erkennen, bei weiteren 2 Patienten konnte ein Versatz der beiden Bildsätze beobachtet werden. In den beiden letztgenannten Fällen war die Beurteilbarkeit eingeschränkt. Insgesamt war es bei über 75% der Patienten möglich, exakt aneinandergesetzte Spiraluntersuchungen zu akquirieren. Der normalerweise nicht abgebildete M. obliquus superior stellte sich in den koronaren Rekonstruktionen bei 17 Patienten als gut sichtbar, bei 11 Patienten als mäßig gut sichtbar und bei 2 Patienten als schlecht sichtbar dar. Bei den letztgenannten beiden Fällen handelte es sich um die Rekonstruktionen, die aus den Bildern mit großem Gesichtsfeld (gesamter Schädelumfang) berechnet wurden. Hier war die Bildqualität, insbesondere die geometrische Auflösung, deutlich reduziert.

Die Ergebnisse der Dosisberechnungen, die jedoch in erster Linie als Dosisabschätzungen anzusehen sind, sind als Organäquivalentdosen für das Gehirn und die Augenlinsen und als effektive Äquivalentdosis in Tabelle 3-6 angegeben.

Tab. 3-6: Dosisabschätzung für 2-mm-Inkremental-CT und 1-mm-Spiral-CT der Orbita [69,70]

	Inkremental-CT 2 mm (330 mAs)	Spiral-CT 1 mm (165 mAs)
Organäquivalentdosis für das Gehirn	Mann 13,1 mSv Frau 16,4 mSv	Mann 9,2 mSv Frau 11,6 mSv
Organäquivalentdosis für die Augenlinsen	Mann 43,9 mSv Frau 44,1 mSv	Mann 30,9 mSv Frau 31,0 mSv

Eine Zusammenfassung der Diagnosen und Qualitätsparameter der 30 Patienten der Studie gibt Tabelle 3-7:

Tab. 3-7: Diagnosen und Qualitätsparameter der 30 orbitalen Raumforderungen

Nr.	Diagnose	Rekonstruktions-Qualität	CT-Qualität M. obliquus sup.
1	teiltrombosiertes kavernöses Hämangiom	gut	mittel
2	Gliom des N. opticus	gut	gut
3	Tränendrüsenlymphom	mittel (Stufe)	mittel
4	Tränendrüsen-Pseudotumor	gut	gut
5	Sinus-cavernosus-Fistel	gut	schlecht
6	endokrine Orbitopathie	mittel (Stufe)	gut
7	Keilbeinmeningeom ohne orbitale Beteiligung	gut	schlecht
8	Optikusneuritis	gut	gut
9	Orbitaboden-Fraktur	gut	gut
10	Dermoid	gut	mittel
11	endokrine Orbitopathie	mittel (Stufe)	mittel
12	Keilbeinmeningeom ohne orbitale Beteiligung	gut	mittel
13	Tränendrüsenlymphom	gut	mittel
14	endokrine Orbitopathie	gut	mittel
15	Tumor des Sinus maxillaris mit Orbitainfiltration	mittel (Stufe)	gut
16	Entzündung im Tenonschen Raum	gut	mittel
17	Epidermoid in der Orbitaspitze	gut	gut
18	Mucocelen	gut	gut
19	Tränendrüsenkarzinom	gut	gut
20	sinugene Orbitaphlegmone	gut	gut
21	endokrine Orbitopathie	gut	gut
22	durale Fistel	gut	gut
23	Orbitatrichter-Fraktur	mittel (Versatz)	mittel
24	Netzhautablösung	gut	gut
25	kavernöses Hämangiom	gut	gut
26	erweiterte V. ophthalmica superior	gut	gut
27	Optikuscheidenmeningeom	1 Spirale	mittel
28	endokrine Orbitopathie	mittel (Stufe)	gut
29	Tränendrüsenlymphom beidseits	mittel (Versatz)	mittel
30	pleomorphes Adenom der Tränendrüse	gut	gut

3.2.2.2 Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom

Die Ergebnisse für die CT-Dichtewerte sind separat für die transversale und koronare Schichtung in Tabelle 3-8 dargestellt (Abb. 3-35 und 3-36). Als Referenzwert wurde die initiale Messung des Phantoms am CT-Scanner des Paul-Scherrer-Institutes (Villingen, Schweiz) angegeben, die berechneten Dichtewerte entsprechen den theoretischen CT-Werten auf der Basis der chemischen Zusammensetzung der Proben [118].

Die Kontrollmessung des Phantoms 3 Monate nach der ersten CT-Untersuchung mit dem selben CT-Gerät und identischen Untersuchungsparametern erbrachte nur geringfügige Änderungen, die unterhalb von 2% Abweichung vom Ausgangswert lagen.

Tab. 3-8: Gemessene Dichtewerte der gewebeäquivalenten Testzylinder (mit Standardabweichungen) im Vergleich zu den theoretischen CT-Werten und den gemessenen Referenzwerten aus Villingen

Zylinder Nr.	Substanz	CT-Werte in Hounsfield			
		berechnet (theoretisch)	gemessen Villingen (Referenz)	gemessen Berlin transversal	gemessen Berlin koronar
1	Teflon	keine Angabe	992	982 ± 154,5	964 ± 236,9
2	MS/SR5	29	22	32 ± 133,1	18 ± 257,5
3	TSK/SR1	440	498	448 ± 129,2	436 ± 255,0
4	AP6	-135	-143	-138 ± 104,2	-152 ± 221,5
5	IB/SR1	179	229	209 ± 112,3	188 ± 232,9
6	HB/SR4	791	843	763 ± 146,5	737 ± 224,6
	Wasser	0	0	0 ± 100,5	0 ± 215,7

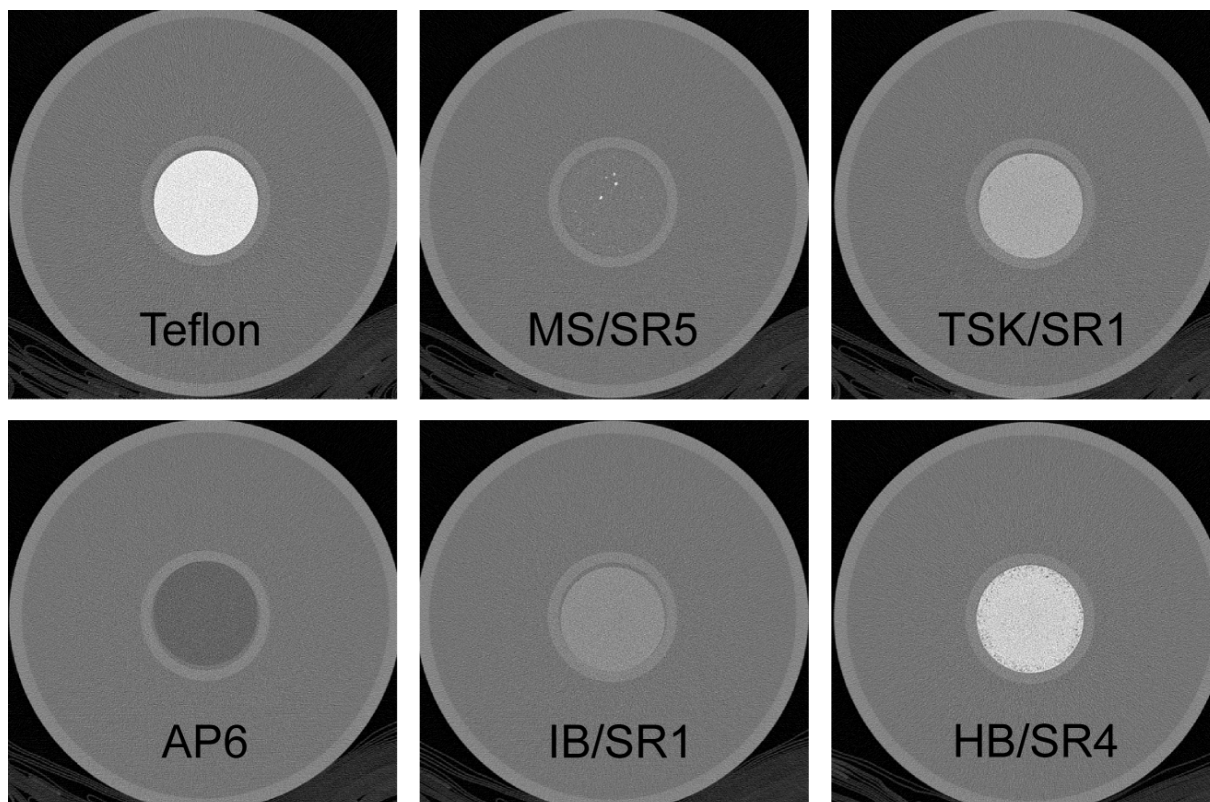


Abb. 3-35: Transversale CT-Bilder der sechs Probenzylinder von oben nach unten

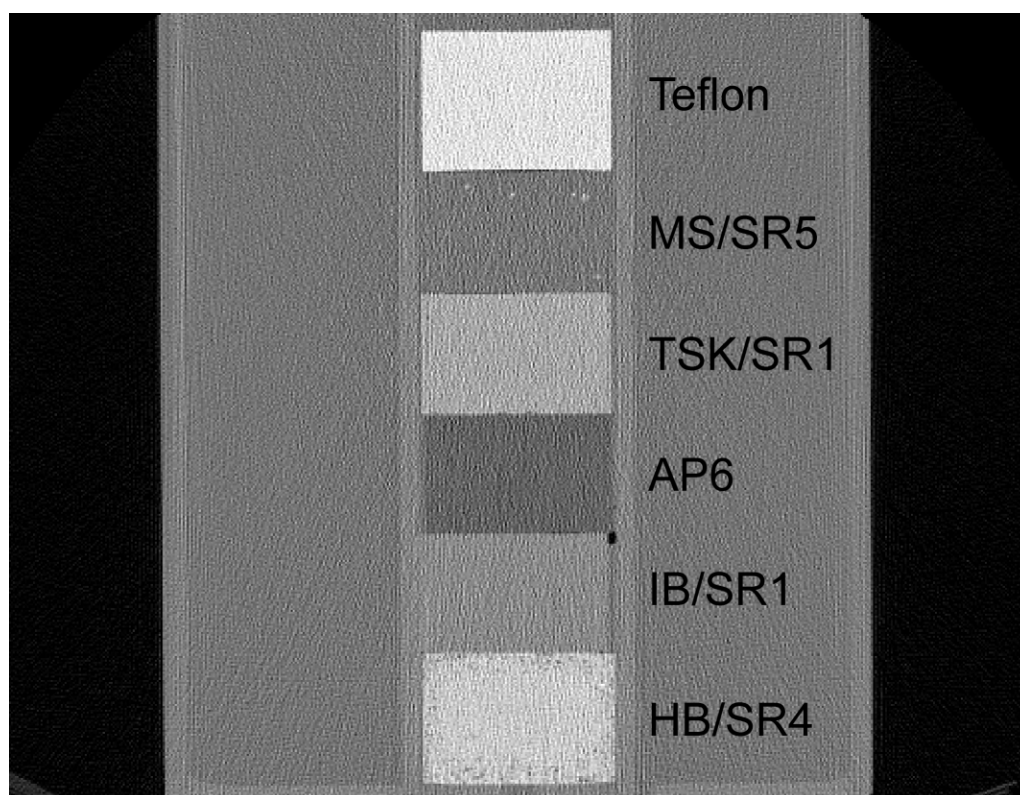
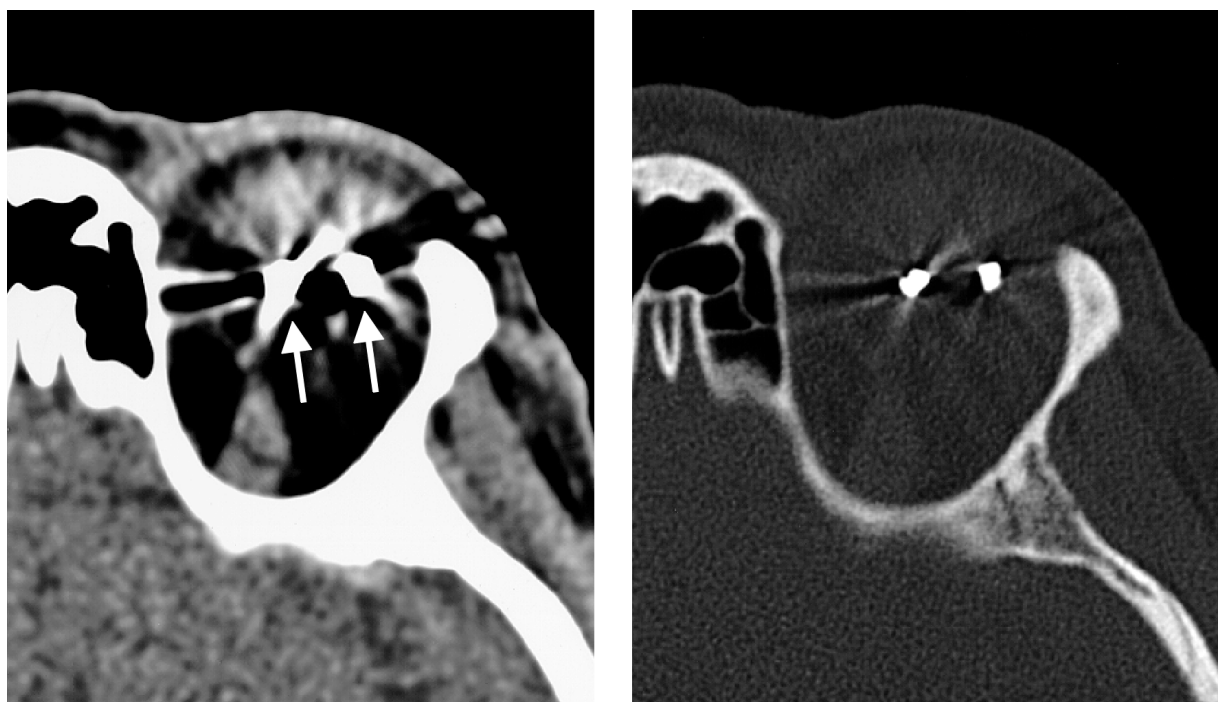


Abb. 3-36: Koronares CT-Bild der sechs Probenzylinder im wassergefüllten Phantom

3.2.3 Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT und MRT

In der Weichteildarstellung der Computertomographie imponierten die Tantalum-Clips als massive Metallartefakte, die eine Beurteilung der Umgebung verhinderten und zu verfälschten Dichtewerten in der Nachbarschaft der Clips führten. Erst in der Knochenfensterdarstellung war eine genaue Lokalisation der Clips gegeben, innerhalb der angrenzenden Weichteile war allerdings keine Differenzierung möglich, wodurch der Wert der Abbildung für die Strahlentherapieplanung deutlich reduziert wurde (Abb. 3-37).



**Abb. 3-37: Tantalum-Clip in der computertomographischen Darstellung
(links Weichteilfenster, rechts Knochenfenster)**

Demgegenüber zeigte der Zirkonium-Clip in der CT nur geringe Artefakte, so daß schon in der Weichteilfenster-Technik sowohl der Bulbus als auch der Clip beurteilbar war. In der Knochenfenster-Technik stellte sich der Zirkonium-Clip nahezu in der realen Größe ohne Artefakte dar (Abb. 3-38).

In der MRT erzeugten Tantalum-Clips einen kleinen zweischichtigen Auslöschungsartefakt mit einem Durchmesser von etwa 2 mm, während der Zirkonium-Clip nur eine winzige Signalauslöschung ohne Zweischichtung verursachte, der Clip war vor allem wegen der Bulbuseindellung im kontrastverstärkten Bild zu lokalisieren (Abb. 3-39).

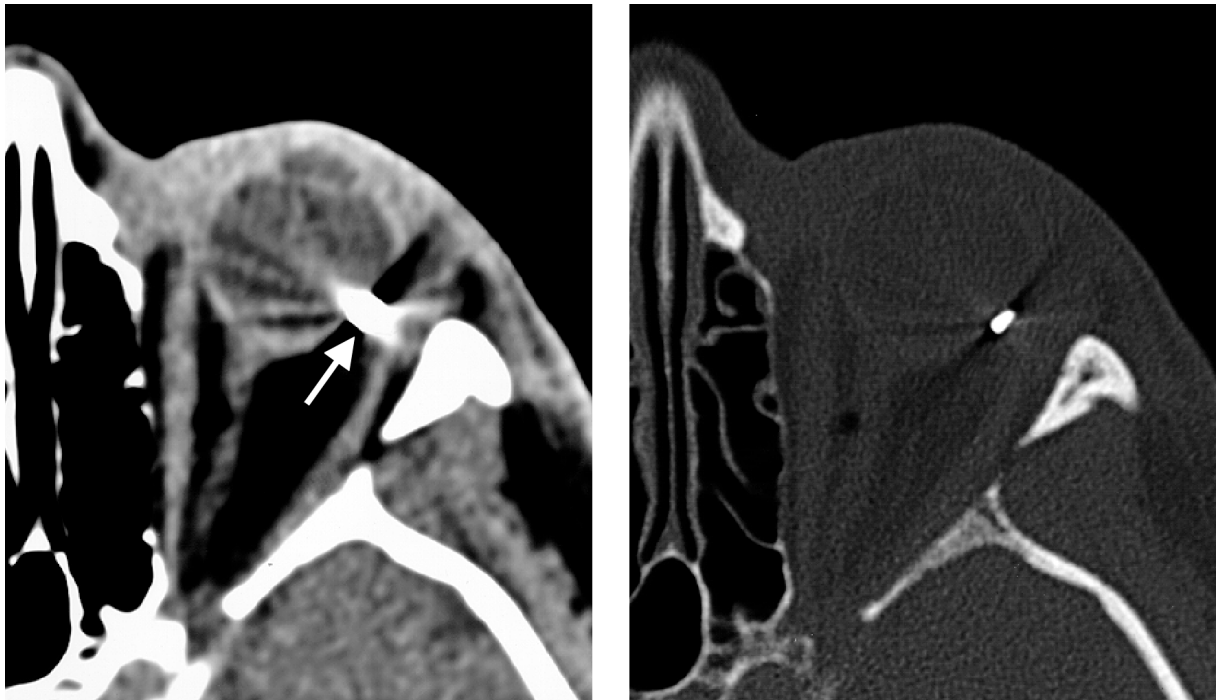


Abb. 3-38: Zirkonium-Clip in der computertomographischen Darstellung (links Weichteilfenster, rechts Knochenfenster)

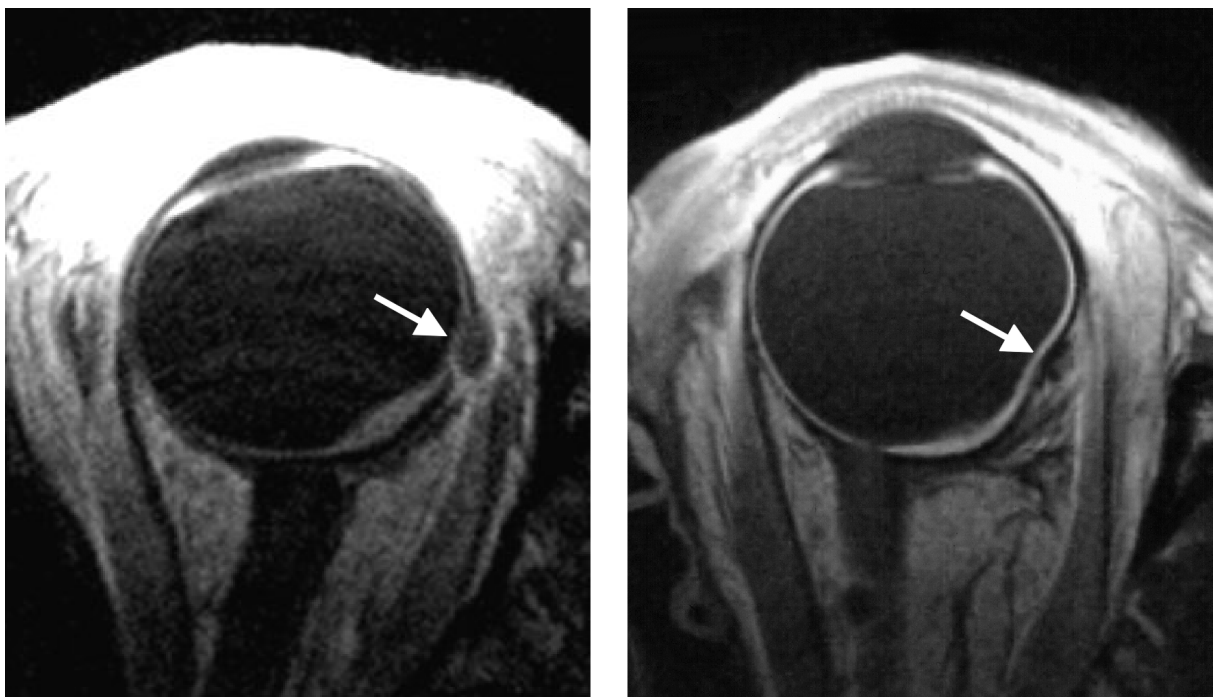


Abb. 3-39: Magnetresonanztomographische in-vivo-Darstellung eines Tantalum-Clips (links) und eines Zirkonium-Clips (rechts) (jeweils T1-gewichtete Sequenz)

Als ideales Clipmaterial wäre eine Kombination aus Tantalum und Zirkonium denkbar, wobei ein kleiner Kern aus Tantalum die Sichtbarkeit in der MRT bei geringeren Artefakten in der CT gewährleisten würde, während die Hülle aus Zirkonium in der CT artefaktarm zur Darstellung käme und das Aufnähen auf den Bulbus ermöglichen würde.

3.2.4 Bildfusion der CT- und MRT-Bilddaten

3.2.4.1 Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom

Die Informationen, die aus der CT-Untersuchung verwendet wurden, d.h. die Metallmarker, wurden mit der Farbe Rot kodiert und die Informationen aus der MRT, d.h. die wasserhaltigen Gelanteile, wurden mit der Farbe Weiß kodiert. Berechnet wurden fusionierte Einzelschichten, bei denen insbesondere die Randbereiche von Interesse waren, da hier die Übereinstimmung der Metallmarker im Verhältnis zu den Aussparungen im Phantom zu überprüfen war (Abb. 3-40). Hier zeigte sich visuell eine sehr gute Positionierung der Metallmarker exakt im Zentrum der Aussparungen.

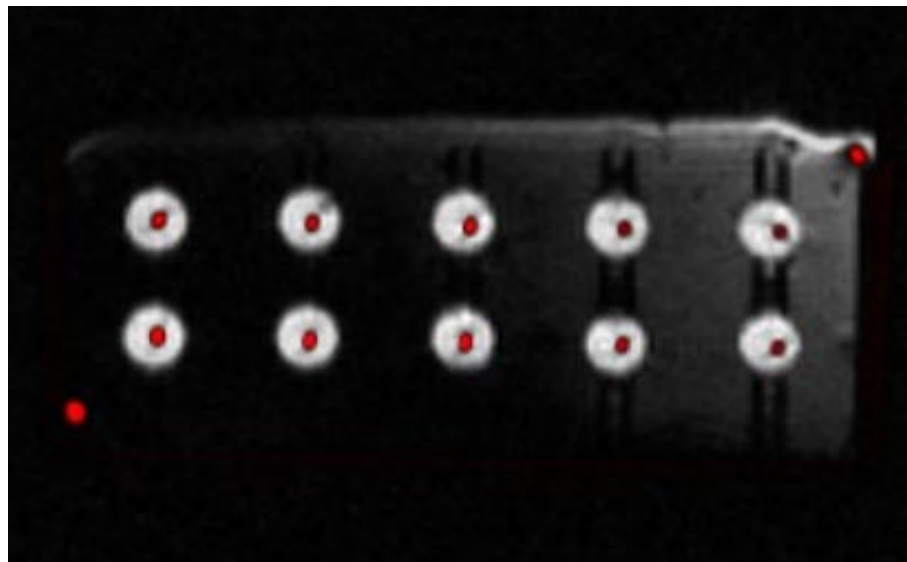


Abb. 3-40: Fusionierter Datensatz des sogenannten Koordinatenkastens, Kodierung der Metallmarker aus der CT-Untersuchung (rot) und des Gels (weiß) innerhalb des Kunststoffkastens aus der MRT-Untersuchung, der in beiden Modalitäten nicht dargestellt ist

Zusätzlich wurde ein dreidimensionales Oberflächenmodell berechnet, das in verschiedenen Ansichten dokumentiert wurde und die eventuelle räumliche Verzerrung des Phantoms aufdecken sollte (Abb. 3-41). Bei Betrachtung des 3D-Modells aus verschiedenen Perspektiven fand sich jedoch weder in den CT-Daten noch in den MRT-Daten eine signifikante Verzerrung.

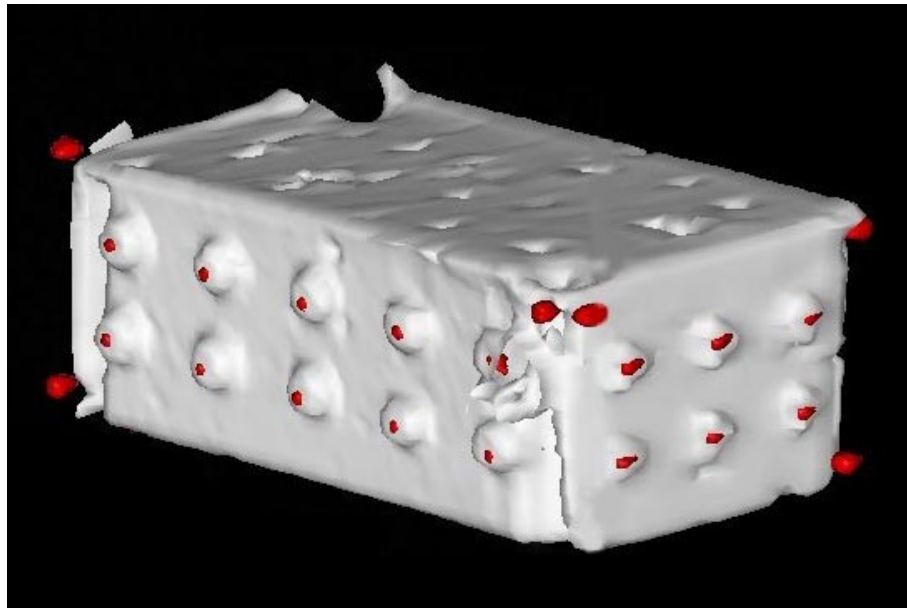


Abb. 3-41: Dreidimensionale Darstellung des gleichen Datensatzes, Metallmarker aus der CT-Untersuchung (rote Kugeln) und der Gelfüllung (weiß) des Kunststoffkastens aus der MRT

3.2.4.2 Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt-Projektes

Die Resultate der ursprünglichen Teilnehmer der sogenannten Vanderbilt-Studie wurden bereits publiziert [147], später hinzugekommene Ergebnisse sind auf der Website des Projektes unter <http://cswww.vuse.vanderbilt.edu/~jayw/results.html> elektronisch verfügbar.

Die Ergebnisse der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt-Projektes sind für die 4 verwendeten Algorithmen tabellarisch zusammengefaßt. Dargestellt sind hier nur die im Rahmen der Protonenbestrahlungsplanung relevanten Ergebnisse der Fusion von CT und MRT. Dabei interessiert zum einen der mediane Fehler für den jeweiligen Algorithmus (Tab. 3-9) und zum anderen der maximale Fehler (Tab. 3-10). Zur besseren Einschätzung der Resultate sind die Vergleichswerte der Teilnehmer des ursprünglichen Vanderbilt-Projektes aufgeführt [147].

Tab. 3-9: Mediane Fehler für die CT/MRT-Registrierung, Ergebnisses des Vanderbilt-Projektes

		Ergebnisse der eigenen Algorithmen				Ergebnisse anderer Gruppen	
MRT		#1	#2	#3	#4	beste	median
ohne Distorsions-korrektur	PD-gewichtet	2,09 mm	2,11 mm	2,04 mm	2,36 mm	1,5 mm	3,6 mm
	T1-gewichtet	1,49 mm	1,44 mm	1,51 mm	1,72 mm	1,2 mm	3,3 mm
	T2-gewichtet	2,01 mm	2,03 mm	2,02 mm	1,99 mm	1,5 mm	4,4 mm
mit Distorsions-korrektur	PD-gewichtet	0,88 mm	0,87 mm	0,95 mm	1,01 mm	0,7 mm	3,0 mm
	T1-gewichtet	0,66 mm	0,64 mm	0,86 mm	0,67 mm	0,7 mm	3,4 mm
	T2-gewichtet	0,78 mm	0,83 mm	0,91 mm	1,09 mm	0,8 mm	3,9 mm

Tab. 3-10: Maximale Fehler für die CT/MRT-Registrierung, Ergebnisses des Vanderbilt-Projektes

		Ergebnisse der eigenen Algorithmen				Ergebnisse anderer Gruppen	
MRT		#1	#2	#3	#4	beste	median
ohne Distorsions-korrektur	PD-gewichtet	3,75 mm	3,72 mm	4,21 mm	116,19 mm	4,1 mm	12,2 mm
	T1-gewichtet	2,68 mm	3,07 mm	2,85 mm	2,64 mm	2,8 mm	11,9 mm
	T2-gewichtet	4,47 mm	4,48 mm	4,48 mm	114,29 mm	3,4 mm	11,7 mm
mit Distorsions-korrektur	PD-gewichtet	1,84 mm	1,84 mm	2,36 mm	2,28 mm	2,3 mm	10,7 mm
	T1-gewichtet	1,97 mm	1,93 mm	3,27 mm	2,12 mm	2,1 mm	11,9 mm
	T2-gewichtet	3,89 mm	2,05 mm	2,13 mm	3,97 mm	3,0 mm	12,2 mm

3.2.4.3 Patientenuntersuchung Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung

Die manuelle Segmentierung der aufgenähten Metallclips erwies sich sowohl im CT- als auch MRT-Datensatz als unproblematisch. Zur Reduzierung der störenden aber unvermeidlichen Metallartefakte der Clips in der CT mußte die Definition der Clips im sogenannten Knochenfenster erfolgen, d.h. der dargestellte Dichtebereich wurde auf hohe Dichtewerte eingeblendet (Abb. 3-42).

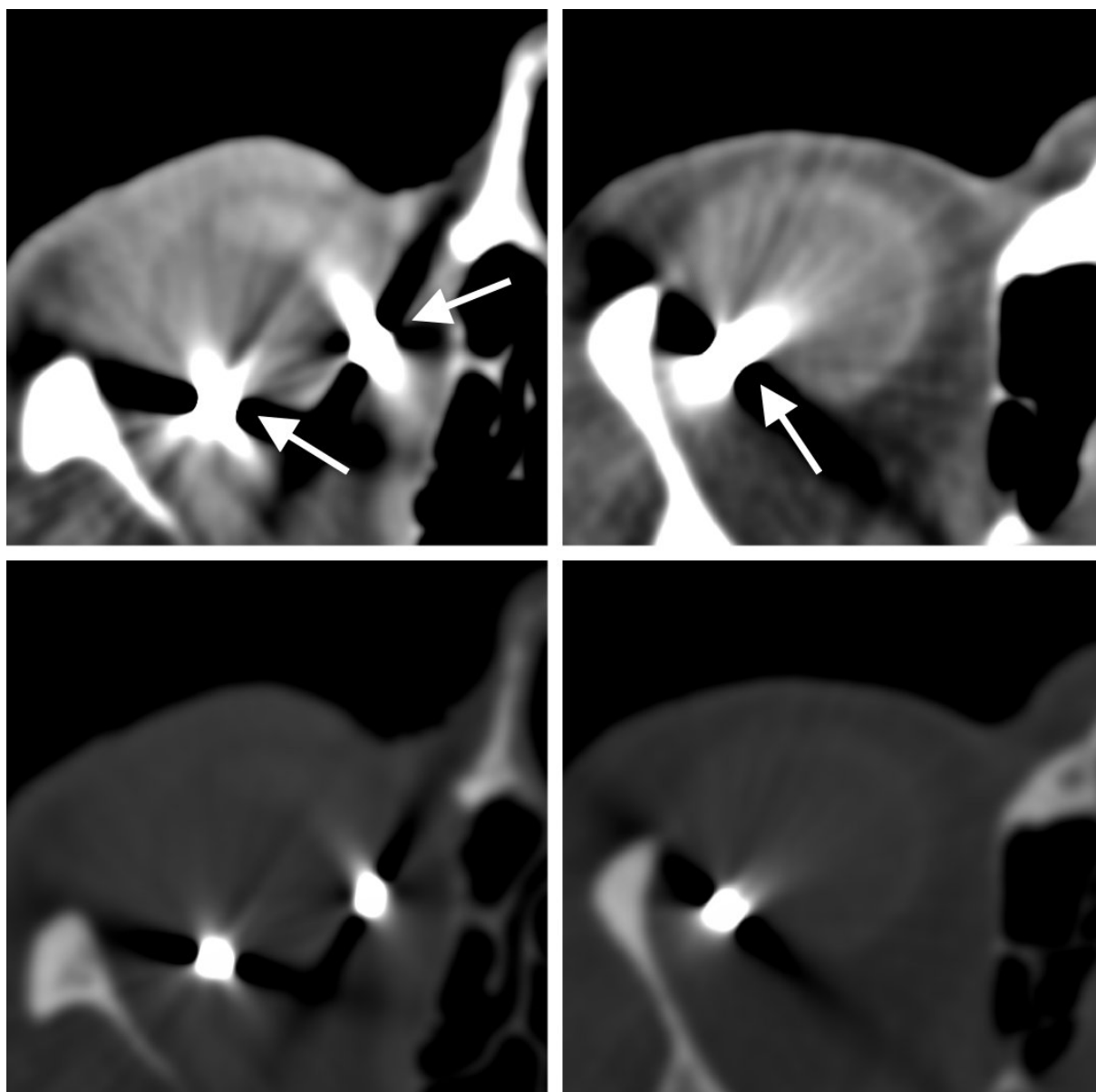


Abb. 3-42: Einzelschichten eines CT-Datensatzes (kleines Sehnerv-nahes Aderhautmelanom), 0,5 mm Schichtdicke, links oben Weichteilfenster mit Darstellung der zwei Clips (Pfeile), links unten korrespondierend Knochenfenster, rechts oben Clips am Tumorrund (Pfeil), rechts unten Knochenfenster

In diesem Darstellungsfenster wird neben der Artefaktreduktion jedoch auch eine Ausdünnung des Randbereiches der Clips erreicht, sodaß die Clips im Knochenfenster kleiner als im Weichteilfenster erscheinen. Für die manuelle Markierung der Clipposition ist dies nicht relevant, da in der verwendeten Software nur der jeweilige Mittelpunkt des Clips und nicht die Zirkumferenz angegeben werden muß. Auch auf den MRT-Aufnahmen konnte bei entsprechender Wahl der Untersuchungssequenz die Position der Clips ohne Schwierigkeiten festgelegt werden (Abb. 3-43). Wie bei der CT wurde der Mittelpunkt des abgebildeten Clips markiert, sodaß auch hier die Größe des ringförmigen Metallartefakts ohne Bedeutung war.

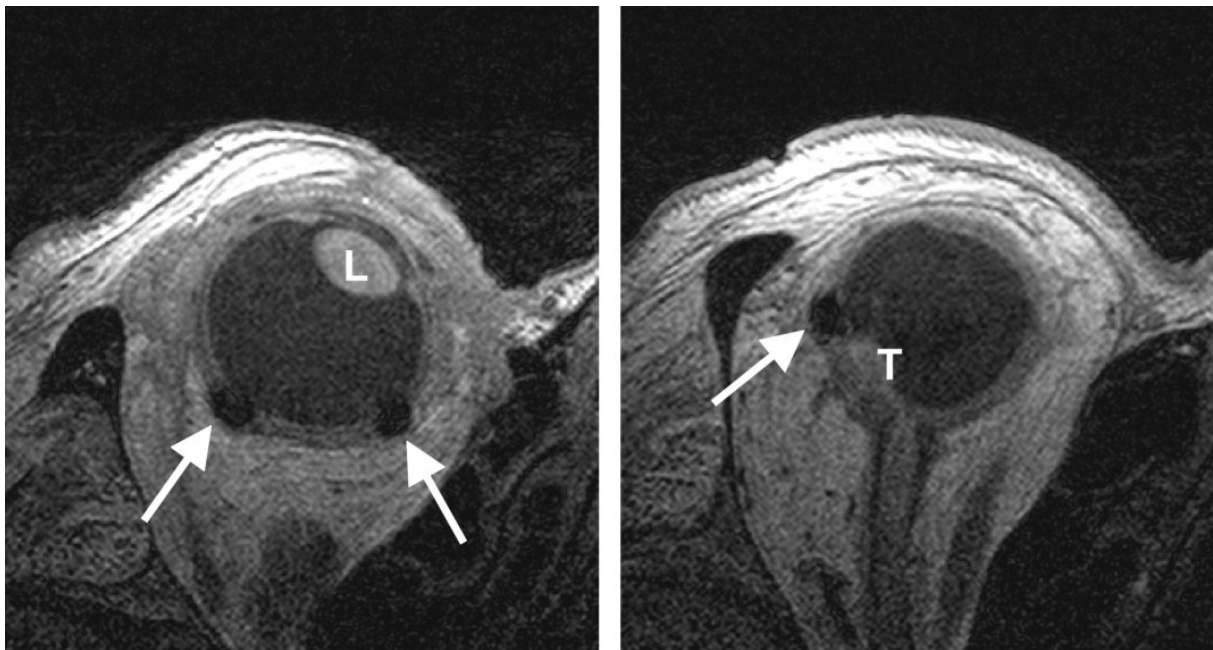


Abb. 3-43: Einzelschichten des MRT-Volumendatensatzes desselben Patienten, 0,3 mm Schichtdicke, T1-Gewichtung, links Schicht kranial des Tumors auf Höhe der Linse (L) mit zwei Clips (Pfeile), rechts Schicht auf Höhe des Tumors (T) und des Sehnerven mit einem Clip (Pfeil)

Nach der Registrierung der beiden Datensätze wurde der fusionierte Datensatz mit unterschiedlichen Methoden visualisiert. Die dreidimensionale Darstellung der segmentierten Clippositionen in Verbindung mit repräsentativen Schnittbildern ist eine Möglichkeit, um den Registrierungsvorgang zu illustrieren. Die Einblendung der Clippositionen aus der orts-genauen CT-Untersuchung in den MRT-Datensatz stellt dagegen eine einfache Möglichkeit zur Überprüfung der räumlichen Genauigkeit des MRT-Datensatzes dar (Abb. 3-44).

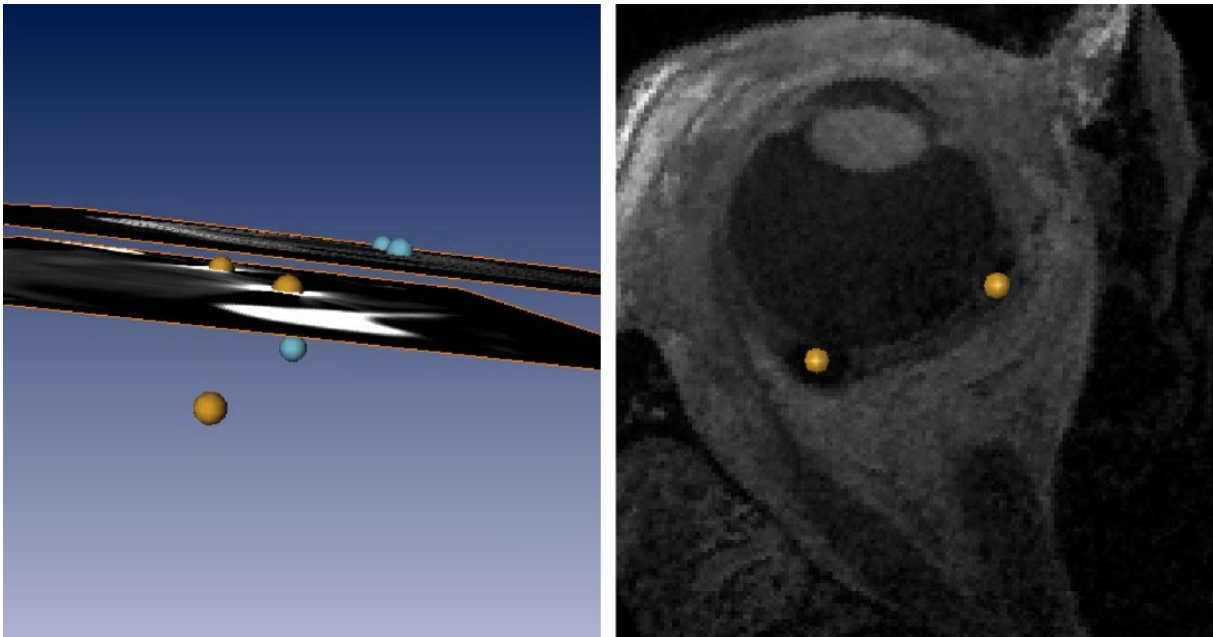


Abb. 3-44: Landmarken-basierte Bildfusion desselben Patienten, links unregistrierter Datensatz mit den segmentierten Clips aus der CT (orange Kugeln) und der MRT (blaue Kugeln), rechts nach erfolgter Registrierung MRT-Schicht mit zwei überlagerten CT-Clips

3.2.4.4 Patientenuntersuchung Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung

Wie bei der Landmarken-basierten Registrierung besteht der erste Schritt der Bildfusion in der Registrierung der beiden Datensätze. Diese Angleichung der Koordinatensysteme erfolgt bei der verwendeten Software Voxel-basiert, d.h. es werden für die Registrierung die Graustufen der beiden bildgebenden Modalitäten bezüglich eines Ähnlichkeitsmaßes verglichen und optimiert. Im vorliegenden Fall wurde das Ähnlichkeitsmaß „normalized mutual information“ verwendet, da es eine zuverlässige Registrierung von CT und MRT ermöglicht (Abb. 3-45).

Visualisierungsmöglichkeiten des registrierten Datensatzes umfassen die Berechnung von zweidimensionalen Schnittbildern mit den interessierenden Informationen aus der jeweiligen Modalität und dreidimensionale Rekonstruktionen. So kann beispielsweise der Knochen und das Clipmaterial aus der CT-Untersuchung gemeinsam mit der Weichteilinformation von Bulbus und Orbita aus der MRT-Untersuchung dargestellt werden. Die entstandenen Schnittbilder können für die Planung der Protonentherapie verwendet werden.

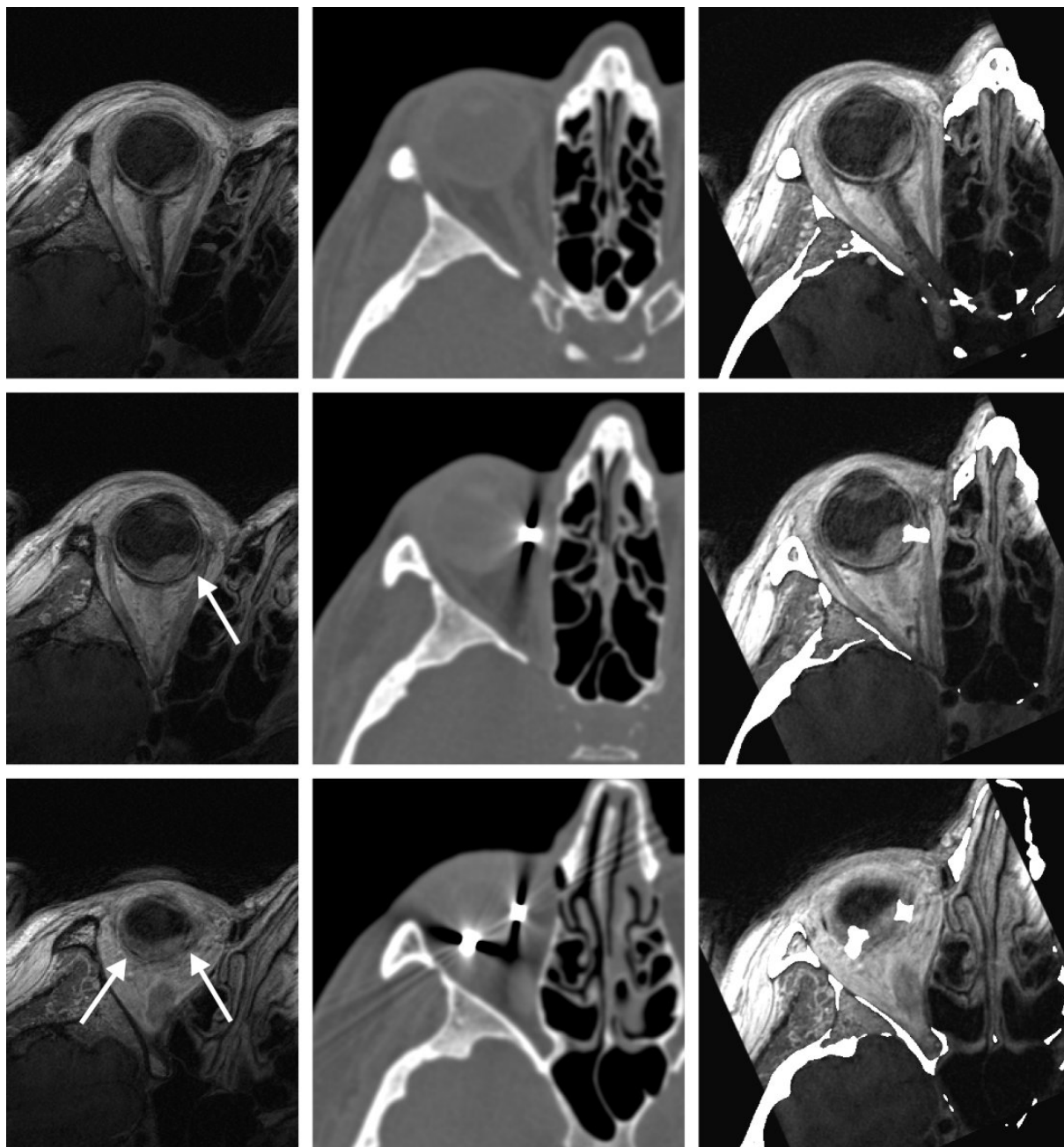


Abb. 3-45: Voxel-basierte Bildfusion eines Patienten mit Aderhautmelanom des rechten Auges, linke Spalte MRT mit exemplarischen 0,3-mm-Schichten und nur mäßiger Erkennbarkeit der Clips (Pfeile), mittlere Spalte CT in 0,5-mm-Schichten, Knochenfensterdarstellung, rechte Spalte Bildfusion der CT- und MRT-Daten, die MRT-Bilder wurden für die Fusion automatisch um 25° gedreht

Zur Veranschaulichung des Lage der Markierungsclips im Verhältnis zum Tumor und weiteren interessierenden Bulbusstrukturen können nach entsprechender Segmentierung des fusionierten Datensatzes dreidimensionale Rekonstruktionen berechnet werden, die ebenfalls für die Planung der Strahlentherapie von Interesse sind (Abb. 3-46).

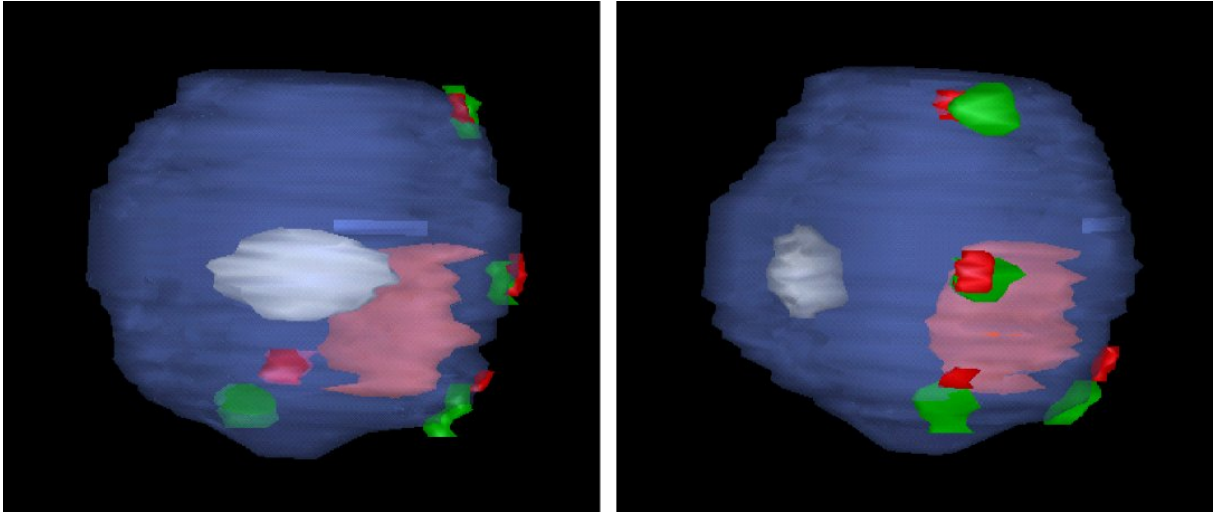


Abb. 3-46: Voxel-basierte Bildfusion desselben Patienten mit Aderhautmelanom (rosa), Linse (weiß) im Verhältnis zu den Markierungsclips aus der CT (rot) und MRT (grün), geringe Abweichungen der MRT-basiert segmentierten Clips (rot) von den CT-basiert segmentierten Clips (grün) aufgrund von Augenbewegungen bei insuffizienter Retrobulbäranästhesie

4 Diskussion

4.1 Diagnostik okularer Tumoren

Die Diagnostik mit modernen Schnittbildverfahren ist ein entscheidender Schritt bei der erfolgreichen Therapie eines okularen Tumors. Die sichere Differentialdiagnostik in Verbindung mit klinischen und ophthalmologischen Befunden ermöglicht die richtige Therapiewahl. Die Art und Radikalität der Therapie ist aber auch abhängig vom Tumorstaging und von prognostischen Faktoren.

4.1.1 Quantifizierung des Melaningehaltes von Aderhautmelanomen mit der MRT

Die MRT stellt die wichtigste bildgebende Methode für das Staging und die Evaluierung prognostischer Faktoren dar. Bei der Differentialdiagnostik intraokularer Tumore spielt die MRT eine geringere Rolle, da die Diagnose in der Regel bereits vom Ophthalmologen ophthalmoskopisch, fluoreszenzangiographisch oder sonographisch gestellt worden ist. Verschiedene Faktoren haben sich im Laufe der Jahre beim Aderhautmelanom als prognostisch bedeutsam erwiesen, so verschlechtert sich die Prognose mit zunehmender Tumorgroße, extraokularem Wachstum und einer Ziliarkörperinfiltration [5,87,106]. Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Stärke der Pigmentierung im Tumor, wobei eine stärkere Pigmentierung einer schlechteren Prognose entspricht [5,87,106]. Von der Prognose und weiteren Faktoren ist die individuelle Therapie abhängig. Wenn der Erhalt des Visus möglich ist, werden lokale bulbuserhaltende Therapien (Lokalexzision, Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikatoren oder perkutane Bestrahlung mit Protonen oder Heliumteilchen) radikalen Therapien (Enukleation oder Exenteratio) vorgezogen [10,18,33,115,127,128]. Zwar muß einerseits bei gesicherter schlechter Prognose eine aggressive Therapie angestrebt werden, jedoch ist bei fataler Prognose eine radikale Therapie nicht rechtfertigt [18,33,115,127,128].

Der paramagnetische Effekt, den das in Melanomen enthaltene Melanin besitzt, wurde schon früh in der MRT-Ära erkannt. Eine systematische Untersuchung des Effektes von Melanin auf

die gemessenen Signalintensitäten bei unterschiedlichen Pulssequenzen war allerdings aufgrund schlechter räumlicher Auflösung der damaligen Scanner nicht möglich. Durch die Verkürzung der T1- und T2-Zeit kommt es zu einem Anstieg der Signalintensitäten in den T1-gewichteten und zu einem Abfall des Signals in den T2-gewichteten Sequenzen [39,101]. Dieses Signalverhalten ist unter den Bulbustumoren einzigartig und wird als differentialdiagnostisches Kriterium verwendet [1].

Einzelne Autoren wiesen auf den linearen Zusammenhang zwischen Signalintensität und Melanin hin und werteten die T2-Zeit wegen der schlechteren Prognose stärker pigmentierter Tumoren als Prognosefaktor [123]. Es wurde jedoch auch über Einzelfälle berichtet, in denen trotz der charakteristischen Zeichen kein Melanom sondern eine Metastase eines anderen Primärtumors vorlag [23,28]. Eine mögliche Ursache liegt in der alleinigen qualitativen Auswertung in den genannten Studien, allerdings besteht tatsächlich eine Grauzone zwischen den Signalintensitäten von Melanomen und Metastasen, so daß Vorsicht bei differentialdiagnostischen Aussagen angebracht ist. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Melanome, die nicht die typischen Kriterien erfüllen, da sie nur eine sehr geringe Menge Melanin enthalten oder amelanotisch sind. In verschiedenen Arbeiten mit größeren Kollektiven tauchen Einzelfälle mit amelanotischen Melanomen auf [1,26,74,148].

In unserem Patientenkollektiv wurden histologisch insgesamt 8 amelanotische Melanome und 3 partiell amelanotische Melanome nachgewiesen. Von diesen 11 Melanomen zeigten 10 ein gering hyperintenses oder sogar isointenses Signal im Vergleich zum Bulbus in T1 und nur ein gering hypointenses Signal in T2. Dieses Signalverhalten ist dem von Aderhautmetastasen und anderen Augentumoren ähnlich [23,28]. Die 25 melanotischen Melanome und die melanotischen Anteile der 9 gemischt melaninisierten Melanome zeigten fast ausschließlich hohe Signalintensitäten in T1 und sehr niedrige Signale in T2. Trotzdem konnte mit der visuellen Beurteilung der Pigmentierungsgrad der einzelnen Tumorareale nur in 56% (T1) bzw. 51% (T2) korrekt bestimmt werden. Es erwies sich als sehr schwierig, visuell die Signalintensitäten des Tumors im Verhältnis zum Glaskörper zu beurteilen.

Mehrere Quellen für Verfälschungen sind hier denkbar:

Da mit zunehmendem Abstand von der Oberflächenspule die Signale schwächer werden, müssen für eine korrekte Auswertung die zu beurteilenden Strukturen den gleichen Abstand von der Spule haben, was visuell schwer zu berücksichtigen ist.

Durch Bewegungsartefakte können sowohl die Signale im Tumor als auch im Glaskörper verfälscht sein.

Je nach Größe des Tumors und der Signalintensitäten der benachbarten Strukturen (Blutung, seröse Ablatio, Glaskörper, retrobulbäres Fett) kann es durch unterschiedliche Kontraste zu Fehleinschätzungen der Signale kommen. Insbesondere bei kleinen Tumoren kann die Beurteilbarkeit erschwert sein. Schließlich sind Verfälschungen durch ungeeignete Fenstereinstellungen möglich.

Die quantitative Beurteilung der Signalintensitäten des Tumors im Vergleich zum Glaskörper erwies sich für die präoperative Einschätzung des Melaningehaltes mit 86% Übereinstimmung als deutlich zuverlässiger als die visuelle Einschätzung. Die Bestimmung der relativen Signalintensitäten ist unabhängig von der gewählten Fenstereinstellung und somit weitgehend untersucherunabhängig. Die Erfahrungen zeigen jedoch, daß sich bei Verwendung von Oberflächenspulen auch innerhalb homogener Medien die Signalintensitäten stark verändern können, was bei verschiedenen Untersuchern zu unterschiedlichen Resultaten führen würde. Bei der Wahl der ROI ist es deshalb sehr wichtig, daß die beiden ins Verhältnis zu setzenden Regionen etwa denselben Abstand von der Spule haben und möglichst in einem Artefakt-freien Gebiet gemessen werden. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, sind verlässliche Werte zu erwarten, nach unseren Ergebnissen kann man für T1-gewichtete Sequenzen als Obergrenze für amelanotische Melanome einen Tumor-Glaskörper-Quotienten von 1,5 und als Untergrenze für stark melanotische Melanome von 2,0 annehmen. Für die T2-Gewichtung fand sich bei der quantitativen Auswertung nur eine sehr geringe Übereinstimmung von 26%, was in erster Linie auf die schlechtere Ortsauflösung und stärkere Bewegungsartefakte zurückzuführen war. Eine vergleichbar schlechte Korrelation wurde in einer Studie an kutanen Melanomen beobachtet [104].

Ein in der Literatur bislang wenig beachteter Vorteil der MRT gegenüber der Ophthalmoskopie ist die Möglichkeit, in der MRT die Verteilung der Melaninisierung im gesamten Tumor zu beurteilen, während mit der Ophthalmoskopie nur die nach ventral

gerichtete Oberfläche eingesehen wird. In unserem Kollektiv betraf dies 21% der Patienten, die Pigmentierung wurde in allen Fällen ophthalmoskopisch höher eingeschätzt als im Hauptteil des Tumors tatsächlich vorhanden war. Das Gebiet mit der stärksten Pigmentierung und die Prognose dieser gemischten Melanome konnte zwar mit der Ophthalmoskopie richtig erfaßt bzw. eingeschätzt werden. Läge das Areal mit der stärksten Pigmentierung allerdings im Tumorzentrum, würde die Pigmentierung mit der Ophthalmoskopie unterschätzt werden und eine zu günstige Prognose vermutet werden. Hier liegt eine potentielle Fehlerquelle der ophthalmoskopischen Einschätzung der Tumorpigmentierung und eine Indikation für die MRT. Bei Verwendung der quantitativen Auswertung der Melanompigmentierung konnte die Rate der korrekt bestimmten Pigmentierungsstufen von 67% mit der Ophthalmoskopie auf 86% verbessert werden.

Die Größe, Form und Position des Tumors ist für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung. In der vorliegenden Studie ist die Größenverteilung nicht repräsentativ, da es sich bei den untersuchten Patienten um stark selektierte Patienten handelt, bei denen aus unterschiedlichen Gründen eine Enukleation vorgenommen werden mußte. Nach unserer Erfahrung liegt der Mittelwert der Tumorumfänge mit 0,93 ml deutlich über dem Mittelwert der „normalen“ Melanompatienten (0,63 ml). Insbesondere sehr ausgedehnte Befunde mit Tumorumfängen von über 2 ml (hier bei 4 Patienten vorgefunden), sind verhältnismäßig selten. Die prognostisch ungünstige Tumorposition ventral des Äquators mit Uveainfiltration sowie sehnervnahe Tumoren und Tumoren mit einer Prominenz größer als 10 mm sind überproportional häufig vertreten. Bezüglich der Tumorabmessungen und der Tumorumfänge fand sich eine sehr gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Werten im histopathologischen Präparat. Die Tumorformen haben sowohl prognostische als auch therapeutische Bedeutung. Der pilzförmige Typ wird als Ausdruck eines fortgeschrittenen und infiltrativen Tumorwachstums angesehen und erfordert eine aggressivere Therapie. Dagegen wird dem hügelartigen Tumortyp ein eher verdrängendes Wachstum zugeschrieben. Flache Tumoren können einerseits ein infiltratives Wachstum mit extraokularem Wachstum zeigen oder andererseits über Jahre konstant klein bleiben.

Die MRT hat beim Nachweis von extraokularem Wachstum eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 71%. Im direkten Vergleich mit dem Ultraschall (Sensitivität 43% und Spezifität 37%) erwies sich die MRT mit Oberflächenspulen als überlegen und zeigte die

bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse [48]. Zwar kann eine Optikusinfiltration zuverlässig diagnostiziert werden, dagegen ist die mikroskopische Sklerainfiltration ohne extraokulares Wachstum mit der MRT nicht festzustellen, sondern nur in der histopathologischen Untersuchung.

In unserem Kollektiv fanden sich in 93% (n=39) der Fälle magnetresonanztomographisch eine Netzhautablösung, was wiederum auf das fortgeschrittene Tumorwachstum in der Mehrzahl der Patienten zurückzuführen war. In der Untersuchung von 200 konsekutiven Aderhautmelanomen konnte eine geringere Rate von Netzhautablösungen (in 65% der Fälle) gefunden werden. Durch das meist deutliche Kontrastmittelenhancement in den Tumoren konnte in unserem Kollektiv in allen Fällen zwischen Tumor und Ablatio unterschieden werden.

4.1.2 Erscheinungsbild des Aderhautmelanoms in der MRT

Bei der bildgebenden Diagnostik des Aderhautmelanoms mit der MRT stehen zwei Fragen im Vordergrund. Auf der einen Seite sollen mit der MRT in einigen Fällen differentialdiagnostische Aussagen getroffen werden, auf der anderen Seite hat die MRT eine große Bedeutung beim Tumorstaging und bei der Beurteilung prognostisch bedeutsamer Faktoren. Daher sollte eine MRT-Untersuchung bei allen Aderhautmelanomen vor Beginn einer Therapie durchgeführt werden.

Mit einer Inzidenz von 5 bis 7 auf 1 Million Personen [30,53,81] ist das Aderhautmelanom ein häufiger intraokularer Tumor [139]. Beim Erwachsenen ist das Aderhautmelanom mit etwa 70% das häufigste intraokulare primäre Malignom, bei Kindern überwiegt das Retinoblastom mit 90% Häufigkeit [81]. Häufige benigne Raumforderungen im Bulbus sind Aderhauthämangiome, exsudative Netzhautablösungen, subretinale Blutungen, uveale Naevi und die senile Makulopathie.

Da sich die Therapie der unterschiedlichen Tumorentitäten z.T. deutlich unterscheidet, ist bei ophthalmoskopisch und sonographisch unklaren Fällen und insbesondere, wenn opaque Medien, wie eine dichte Katarakt oder eine Glaskörperblutung, den Blick für die Ophthalmoskopie versperren, eine differentialdiagnostische Aussage mit der MRT wünschenswert. Das

Aderhautmelanom weist durch den hohen Anteil des paramagnetischen Melanins prinzipiell ein MRT-Charakteristikum auf, welches es von anderen intraokularen Raumforderungen unterscheidet. Bei starker Melaninisierung kommt es durch die Verkürzung der T1- und T2-Zeit zu einem Signalanstieg in den T1-gewichteten und zu einem Signalabfall in den T2-gewichteten Sequenzen [39,101]. Anhand der vorliegenden Untersuchung an 200 Aderhautmelanomen konnte gezeigt werden, daß der überwiegende Anteil der Melanome „atypisch“ ist, d.h. nicht das typische homogene mäßig oder deutlich hyperintense Signal in der T1-Gewichtung und mäßig oder deutlich hypointense Signal in der T2-Gewichtung oder eine zweigeteilte Pigmentierung zeigt.

Während die Frage nach der Differentialdiagnose in Ergänzung zu Ophthalmoskopie und Ultraschall eher Problemfällen vorbehalten ist, stellt sich bei allen Patienten vor Therapiebeginn die Frage nach dem Tumorstaging und therapielevanten Prognosefaktoren.

Verschiedene Faktoren haben sich im Laufe der Jahre beim Aderhautmelanom als prognostisch bedeutsam erwiesen, so verschlechtert sich die Prognose mit zunehmender Tumorgroße, extraokularem Wachstum, und einer Ziliarkörperinfiltration [5,87,106]. Ein weiterer prognostischer Faktor ist der Grad der Pigmentierung im Tumor, wobei eine stärkere Pigmentierung einer schlechteren Prognose entspricht [5,87,106]. Von der Ausdehnung des Tumors und der Visusprognose ist die individuelle Therapie abhängig. Lokale bulbuserhaltende Therapien (Lokalexzision, Brachytherapie mit Jod- oder Ruthenium-Applikatoren oder perkutane Bestrahlung mit Protonen oder Heliumteilchen) werden bevorzugt, wenn der Erhalt des Visus möglich ist [10,33,115,128].

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß der Grad der Pigmentierung mit der quantitativen Auswertung präziser als mit der qualitativen vorhergesagt werden kann [65]. Hier zeigte sich für die native T1-Gewichtung eine Übereinstimmung in 86% der Fälle mit der Histologie bezüglich der Pigmentierung. Aufgrund stärkerer Bewegungsartefakte lieferten die T2-gewichteten Sequenzen bei der quantitativen Auswertung schlechtere Resultate im Vergleich zur T1-Gewichtung.

Die Größe, Form und Position des Tumors ist für die Wahl der Therapie von entscheidender Bedeutung. Eine Brachytherapie mit Applikatoren kommt nur bei kleinen und mittelgroßen

Tumoren mit einer Prominenz von bis zu 8 bis 9 mm in Frage [10], wenn der Erhalt des Sehvermögens erwartet werden kann. Die Größenverteilung der Melanome in der vorliegenden Studie ist als repräsentativ anzusehen, da es sich um ein nicht selektiertes, sondern ein konsekutives Kollektiv handelt, am häufigsten sind kleine Tumoren ($< 0,5$ ml). Die flache Tumorform, wie sie beispielsweise für Metastasen typisch ist, trat bei den Melanomen nur in 26,5% auf.

Bei einem Teil der intraokularen Tumoren findet sich eine begleitende Netzhautablösung. Die in der Literatur angegebenen Werte schwanken in Abhängigkeit von der Tumorentität und der Untersuchungsmethode. Bei Metastasen fände sich beispielsweise eine Häufigkeit von 72% [28], was im Widerspruch mit unseren eigenen Erfahrungen steht, wonach Metastasen nur selten eine Begleitablätio aufweisen. Bei Melanomen wurde „gelegentlich“ eine Ablätio gefunden [76], in Zusammenhang mit einem Melanom wird eine Ablätio als Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorwachstums angesehen [77]. In unserem Kollektiv fand sich in über der Hälfte der Fälle eine Netzhautablösung. Morphologisch wegweisend für eine Netzhautablösung ist das typischen V-Zeichen [77], eine sichere Differenzierung von Ablätio bzw. subretinaler Blutung und soliden Tumoren ist durch die Kontrastmittelgabe gegeben [1,89].

Der Nachweis bzw. der Ausschluß eines bulbuserhörenden Wachstums ist vor Beginn einer bulbuserhaltenden Therapie beim Aderhautmelanom sehr wichtig, da im positiven Fall eine lokale Tumorkontrolle und eine bulbuserhaltende Therapie weniger wahrscheinlich wird [5,87,106]. Die Überlegenheit der MRT gegenüber der Sonographie beim Nachweis eines bulbuserhörenden Wachstums konnte kürzlich gezeigt werden [48]. In der vorliegenden Studie zeigte sich für die MRT beim Nachweis eines bulbuserhörenden Wachstums eine Sensitivität von 93% (14 von 15) und eine Spezifität von 100% (14 von 14). Lediglich bei einem Patienten konnte ein extraokulares Wachstum erst intraoperativ nachgewiesen werden.

4.1.3 Differentialdiagnostik Aderhautmelanom gegenüber anderen Tumoren

Die Signalcharakteristika von Aderhautmelanomen sind, vor allem abhängig vom Melaningehalt, sehr unterschiedlich. Lediglich „typische“ Melanome mit mäßig oder deutlich hyperintensiven Signalen in der T1-Gewichtung und mäßig oder deutlich hypointensen Signalen in der T2-Gewichtung (oder zumindest in einer der beiden Sequenzen) lassen sich von

anderen Bulbustumoren sicher abgrenzen. Je geringer der Melaniningehalt des Melanoms ist, desto mehr ähnelt ein Melanom anderen Bulbustumoren. Aderhautmetastasen weisen gering hyperintense Signale in der T1-Gewichtung und gering hypointense Signale in der T2-Gewichtung auf und sind nach unseren Erfahrungen entgegen anderen Angaben in der Literatur [79,101] anhand der Signalintensitäten nicht von gering pigmentierten Melanomen zu unterscheiden. Aderhauthämangiome weisen die Besonderheit auf, daß sie nahezu Bulbusisointens in der T2-Gewichtung sind und in der T1-Gewichtung ein gering hyperintensives Signalverhalten zeigen [133]. Erschwert ist die Differentialdiagnose bei sehr kleinen Tumoren, wie kleinen Aderhautmelanomen, der senilen Makulopathie oder uvealen Naevi, da hier durch die Ortsauflösung der MRT Grenzen gesetzt sind. Amelanotische Melanome können von ihrem nativen Signalverhalten einer serösen Netzhautablösung oder einer alten subretinalen Blutung ähneln. Nach Kontrastmittelgabe ist ein Enhancement aber nur bei soliden Tumoren zu beobachten. Die eigenen Untersuchungen von Retinoblastomen bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, denen zufolge das Retinoblastom in der T2-Gewichtung hypointens im Vergleich zum Glaskörper zur Darstellung kommt [7,8,25,27,42,148]. Die hypointense Darstellung auf T2-gewichteten Aufnahmen spielt eine Rolle bei der Differentialdiagnose zum Morbus Coats und zum persistierenden hyperplastischen primären Glaskörper (PHPV), da sich diese beiden Erkrankungen auf T2-gewichteten Bildern hyperintens darstellen [42,75,101,131]. Retinoblastome zeigten in den eigenen Untersuchungen eine signifikante Kontrastmittelanreicherung, wodurch der Kontrast gegenüber dem Glaskörper in der T1-Gewichtung im Vergleich zu den Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe deutlich ansteigt. In der Mehrzahl der Fälle stellte sich der Tumor auf den T1-gewichteten Bildern vor Kontrastmittelgabe als geringgradig hyperintens dar. Nach Kontrastmittelgabe war die Läsion in allen Fällen deutlich hyperintens.

Die unterschiedliche Pigmentierung innerhalb von Melanomen, die im eigenen Kollektiv in etwa einem Fünftel der Patienten auftrat, wurde für die MRT bislang nicht beschrieben [64,65]. Die Signalintensitäten innerhalb der Areale einer Pigmentierungsstufe waren allerdings sehr homogen, deutliche Signalveränderungen zeigten sich beim Vorliegen großkalibriger Gefäße und in Einzelfällen beim Vorliegen zystischer Veränderungen. Hämangiome und Metastasen zeigen dagegen durchgehend homogene Signalintensitäten innerhalb des Tumors, Signalunterschiede innerhalb einer Metastase wurden nur selten beobachtet. Bei Retinoblastomen treten typischerweise fokale Verkalkungsherde auf, mit

deren Hilfe es möglich ist, Retinoblastome von anderen intraokularen Raumforderungen abzugrenzen, die im selben Lebensabschnitt auftreten. Beim Morbus Coats und dem PHPV treten solche Verkalkungen charakteristischerweise nicht auf. Während die CT und auch die Sonographie sich als geeignet erwiesen haben, Kalk zu detektieren [8,24,29,55,95,129], wurde der MRT diese Fähigkeit über lange Zeit abgesprochen [8,75,80]. Mit der Verbesserung der MRT-Technik und insbesondere höherer Ortsauflösung konnte gezeigt werden, daß der Nachweis von Verkalkungen in Retinoblastomen möglich ist. De Potter et al. berichten, daß in ihrer Untersuchung die Sensitivität für Verkalkungen 54% betrug [29]. Fokale hypointense Bereiche auf T1- und T2-gewichteten Aufnahmen deuten auf Verkalkungen hin, insbesondere wenn an diesen Stellen kein Kontrastmittel aufgenommen wird. Dies läßt sich dadurch erklären, daß es in den Verkalkungen keine beweglichen Protonen gibt und daher in allen Sequenzen an diesen Stellen kein Signal gemessen werden kann.

Beim Vergleich der Tumorumfänge fällt auf, daß Melanome und Retinoblastome eine ähnliche Verteilung auf die gewählten Größenklassen aufweisen. Während die Hälfte der Tumoren ein kleines Tumorumfang aufweist ($< 0,5$ ml), wurde jeweils ein Viertel der Tumoren als mittel ($0,5$ bis $1,0$ ml) bzw. groß ($> 1,0$ ml) klassifiziert. Metastasen und Hämangiome dagegen sind jeweils zu etwa 90% in der Kategorie der kleinen Tumoren, mittlere und große Tumoren sind selten. Im Mittel weisen Melanome gegenüber Metastasen das dreifache Volumen auf [64]. Vergleichbare Volumina wurden in einer Studie von Rudoler et al. an 188 Metastasen bestimmt, das mediane Tumorumfang lag hier bei $0,1$ ml [114]. Innerhalb der Metastasen konnte keine Korrelation zwischen dem histologischen Typ des Primärtumors und dem Tumorumfang gefunden werden.

Während bei Melanomen und Retinoblastomen der flache, der hügelige und der pilzförmige Tumortyp in annähernd gleicher Frequenz zu jeweils einem Drittel der Tumoren auftritt, sind über die Hälfte der Metastasen rasenförmig und über 80% der Hämangiome linsenförmig. Die Prädominanz des rasenförmigen Tumortyps bei Metastasen wurde schon in großen klinischen Studien mit 520 Tumoren nachgewiesen, nur 2 pilzförmige Tumoren wurden hier gefunden [28,126]. In der eigenen Untersuchung konnte ein Einfluß des histologischen Typs des Primärtumors auf die Tumorform der Metastase gefunden werden. Während bei Metastasen von Mammakarzinomen der rasenförmige Typ mit über 70% überwog, war bei Metastasen von Bronchialkarzinomen der linsenförmige Typ mit knapp 60% am häufigsten.

Die Häufigkeit verschiedener Tumorlokalisationen bei den unterschiedlichen Tumoren differiert nur gering, bei allen Gruppen war die häufigste Lokalisation posterior des Äquators. Ein Drittel der Melanome fand sich anterior des Äquators und etwa 20% der Metastasen. Die Häufigkeit einer Ziliarkörperinfiltration oder eines Tumorursprungs aus dem Ziliarkörper wird in der Literatur für Metastasen mit 4,0% angegeben [114], die eigenen Daten zeigten dies für 11,5% der Tumoren. Shields et al. fanden in 2,0% Metastasen mit dem Ursprung im Ziliarkörper [126].

Je nach Tumorart und Untersuchungstechnik schwanken die Literaturangaben über die Häufigkeit von Tumor-assoziierten Netzhautablösungen. So wird die Frequenz von Netzhautablösungen bei Metastasen mit 72,0 bis 82,0% angegeben [28,114,132], während in den eigenen Untersuchungen Netzhautablösungen bei Metastasen nur in einem Viertel der Patienten gefunden wurde. Dabei wurden Netzhautablösungen häufiger bei Metastasen von Bronchialkarzinomen (41,6%) als bei Metastasen von Mammakarzinomen gefunden (8,7%). Bei Melanomen wurde in zwei Drittel der Tumoren eine Netzhautablösung entdeckt, wobei das Auftreten einer Netzhautablösung als Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorwachstums angesehen wird [77].

Bei Retinoblastomen fand sich in der Hälfte der Augen ein subretinaler Begleiterguß, vor allem bei exophytisch wachsenden Retinoblastomen imponierte häufig neben dem Tumor eine zweite Raumforderung, die der Netzhautablösung mit subretinaler Flüssigkeit entsprach. Durch den höheren Kontrast der MRT ist es im Gegensatz zur CT möglich, den Tumor von der subretinalen Flüssigkeit abzugrenzen. Hierdurch kann mit größerer Genauigkeit die Tumorgöße und -ausdehnung bestimmt werden [8,148]. Beim Morbus Coats ist der Begleiterguß sowohl auf T1-gewichteten wie auch auf T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens [8], was auf einen hohen Anteil von Lipoproteinen zurückgeführt wird. Im Gegensatz dazu ist die subretinale Flüssigkeit beim Retinoblastom meist proteinreich [97]. Bei Hämangiomen sind begleitende subretinale Effusionen eher selten und wurden in unter 20% der Patienten beobachtet.

Ein bulbusüberschreitendes Wachstum fand sich mit knapp 30% in den eigenen Untersuchungen bei Retinoblastomen am häufigsten, bei Metastasen und Melanomen lag die Häufigkeit jeweils bei unter 10%. Für Metastasen wurde in der Literatur bei einem großen Kollektiv von 227 Fällen eine Optikusinfiltration in 13% und ein retrobulbärer Tumor in 6%

gefunden [32]. Erwartungsgemäß wurde ein bulbusüberschreitendes Wachstum bei Hämangiomen nicht gefunden.

4.1.4 Vergleich der MRT mit der Sonographie bezüglich der Erkennung von bulbusüberschreitendem Wachstum

Die State-of-the-art-Behandlung von Aderhautmelanomen verfolgt das Ziel, den Tumor zu kontrollieren und den Visus zu erhalten. Ophthalmologen können dabei in Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumorlokalisation zwischen verschiedenen Therapieoptionen wählen. Brachytherapie mit oder ohne lokaler Tumorexzision, perkutane Protonenbestrahlung, Enukektion oder Exenteratio des Auges sind die aktuellen Therapiekonzepte [130]. Ein erfahrener Ophthalmologe kann die Diagnose eines Aderhautmelanoms allein mit der Ophthalmoskopie und der Sonographie stellen [19]. Während die Sonographie den Nachweis von Raumforderungen ermöglicht und Differentialdiagnosen liefern kann, ist diese einfache Methode beim Staging von Aderhautmelanomen limitiert. Insbesondere der Nachweis eines extraokularen Wachstums, welches bei 10 bis 15% der Patienten auftritt [2,59,124], ist in verschiedener Hinsicht erschwert. Der Ansatz der extraokularen Muskeln, Vortexgefäße und posttherapeutische Veränderungen können als extraokulares Wachstum fehlgedeutet werden. Besonders schwierig sind peripapilläre Tumoren zu beurteilen [93].

Der diagnostische Wert der MRT bei der Diagnostik von Augentumoren wurde in mehreren Studien beschrieben [78,79,108,158]. Die MRT wurde als hilfreich beurteilt bei der Differentialdiagnose von Bulbustumoren, bei der Unterscheidung von Tumor und umgebender Flüssigkeit und bei der präzisen Lokalisation des Tumors im Verhältnis zum Sehnerven. Darüber hinaus wurde die MRT aufgrund ihrer hohen Reproduzierbarkeit als ideal für die Tumorummetrie angesehen. Periphere und peripapilläre Tumoren könnten einfach visualisiert werden [158]. In einzelnen Artikeln wurde das Auftreten von extraokularem Wachstum und einer tiefen Sklerainfiltration beschrieben [79,101,108]. Extraokulares Wachstum ist definiert als ein Durchwachsen der Sklera mit dem Vorliegen eines Tumorknotens außerhalb des Bulbus. Beim Nachweis eines extraskleralen Wachstums sind Operation und histopathologische Untersuchung des enukleierten Auges gleichwertig. Die

frühe Infiltration der Sklera hingegen ist nur in der histologischen Untersuchung und nicht intraoperativ nachweisbar.

Die Fähigkeit der MRT, extraokulares Wachstum nachzuweisen, ist ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung, die MRT als Routine-Untersuchung bei allen Patienten mit Aderhautmelanom zu etablieren [13]. Daher wurden in der Studie Sonographie und MRT bei 70 konsekutiven Patienten bezüglich des Nachweises eines extraokularen Wachstums verglichen. Der Nachweis oder Ausschluß eines extraokularen Wachstums wurde entweder durch intraoperative Inspektion zum Zeitpunkt der Applikatoraufnähung (n=57) oder histologisch nach Enukleation (n=13) erbracht. 7 der 70 Patienten (10%) unserer Studie wiesen ein gesichertes extraokulares Wachstum auf. Die Sonographie hatte eine Sensitivität von 43% und eine Spezifität von 37%. In einer Studie mit 62 Patienten mit Aderhautmelanomen beschrieb Peyster den sonographischen Nachweis von 2 von 4 Fällen mit extraokularem Wachstum [102]. Für die Beurteilung der retrobulbären Ausdehnung wurde in dieser Studie die Computertomographie empfohlen. In einer Studie von Murphy et al. wurde über 6 gesicherte Fälle mit extraokularem Tumorwachstum in einem Kollektiv von 151 (4%) berichtet [93]. Die Spezifität wurde hier mit 30% angegeben. In unserer Serie erlaubte die MRT den Nachweis eines extraokularen Wachstums mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 71%. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war bei der MRT geringfügig besser als bei der Sonographie. Zwar widersprachen sich die Auswerter nicht völlig bei der Diagnose, die Sicherheit einer bestimmten Diagnose wurde jedoch unterschiedlich angegeben.

Besondere Aufmerksamkeit wurde den magnetresonanztomographischen Zeichen für ein extrasklerales Wachstum gewidmet. Eine retrobulbäre Raumforderung auf den MRT-Bildern wurde als das sicherste Zeichen des extraskleralen Wachstums angesehen. Nur bei einem Patienten war das extraokulare Wachstum nicht als Raumforderung nachweisbar. Dieser Fall war gekennzeichnet durch die Auslöschung der Aderhaut und des den Bulbus umgebenden "chemical shift"-Artefakts. Der Nachweis oder Ausschluß einer extraskleralen Raumforderung erfolgte am sichersten auf den T1-gewichteten Spinecho-Sequenzen vor und nach intravenöser Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels. T2-gewichtete Sequenzen waren weniger aussagekräftig. Die Auslöschung der Aderhaut und des "chemical shift"-Artefakts erwies sich hinsichtlich des extraskleralen Wachstums nicht als spezifisches Zeichen. In der retrospektiven Auswertung konnte dieses Zeichen bei 7 Patienten beobachtet werden, von denen

bei keinem intraoperativ ein bulbusüberschreitendes Wachstum nachgewiesen werden konnte. Bei einem Patienten konnte sogar die histologische Aufarbeitung des enukleierten Auges nicht einmal ein intrasklerales Wachstum nachweisen. Die Ursache dieser Wandunregelmäßigkeiten in der MRT-Darstellung konnte in Rahmen der Studie nicht geklärt werden, die Zeichen sollten jedoch nicht als extraokulares Wachstum interpretiert werden.

Von unklarem Wert war angesichts der geringen Fallzahl die Erweiterung des Subarachnoidalraumes in der Umgebung einer Sehnervinfiltration in der T2-Gewichtung. Die histologische Untersuchung wies bei einem Fall Tumorzellen im Subarachnoidalraum nach. Unter Berücksichtigung der geringen Kontrastmittelaufnahme in beiden Fällen mit Sehnervinfiltration kann dieser Befund als zusätzliches Zeichen angesehen werden.

Zusammenfassend hat die MRT die Sonographie beim Nachweis von extraskleralem Tumorstadium übertraffen. Der Nachweis einer Raumforderung außerhalb des Bulbus ist für die Diagnosestellung erforderlich, während die Auslöschung der Bulbuswand ohne den Nachweis einer Raumforderung nicht als ein Zeichen eines extraokularen Wachstums angesehen werden sollte. Eine weitere Verbesserung der okularen Bildgebung ist möglicherweise durch die Entwicklung von Sequenzen zu erwarten, die die "chemical shift"-Artefakte verringern.

4.1.5 Genauigkeit der MRT bei der Tumorstadiummetrie

4.1.5.1 In-vitro-Experiment an isolierten Schweineaugen

Die meisten Publikationen, die sich mit der Volumetrie von okularen Tumoren beschäftigen, verwendeten die Untersuchungen von Patienten für ihre Auswertungen. Die Meßwerte, die mit bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Sonographie erhoben wurden, wurden mit dem pathologischen Ergebnis nach Enukleation der Augen verglichen. Da heutzutage überwiegend bulbuserhaltende Therapieformen zur Behandlung von Augentumoren angewendet werden, ist dieses Vorgehen nur bei wenigen Patienten mit großen Tumoren möglich. Es wird daher eine Methode beschrieben, bei der isolierte Augen von Schlachthoftieren als präzises Modell für die Augentumorstadiummetrie verwendet werden. Zwar wurden aufwendige Perfusionstechniken für isolierte Organe entwickelt [143], diese sind aber für einfache morpho-

logische Studien wie die vorliegende nicht erforderlich. Die Verwendung von Organen, die Schlachthoftieren entnommen worden sind, ist mittlerweile in der experimentellen Medizin etabliert.

Von den insgesamt 25 Augen, in die eine Mischung aus Handcreme und Gd-DTPA injiziert wurde, konnte in 23 Augen ein verwertbarer "Tumor" erzeugt werden. Obwohl es eine gewisse Geschicklichkeit erforderte, wurde der Injektionsprozess und die erzeugte Raumforderung ophthalmoskopisch kontrolliert. Es konnten unterschiedliche Tumorformen erzeugt werden, die realen Tumoren ähnelten, die Signalintensität der künstlichen Raumforderungen konnte durch die Menge des zugefügten Gd-DTPA variiert werden. Das erzeugte Tumorumfassen wurde nach Segmentierung der Schnittbilder gemessen, da sich die Segmentierung als erfolgreich zur Bestimmung von Volumina herausgestellt hat [41]. Die Messung eines kleinen Tumorumfassens innerhalb eines kleinen Organs, welches sich möglicherweise bewegt, erscheint aussichtslos. Allerdings hat sich die MRT des Auges in den letzten Jahren weiterentwickelt und die räumliche Auflösung ist jetzt ausreichend für volumetrische Analysen. Selbst die Problematik von starken Augenbewegungen bei sehr aufgeregten Patienten konnte mit Hilfe der Retrobulbäranästhesie reduziert werden [47].

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die MRT eine sichere Methode zur Bestimmung von Augentumorumfassen darstellt. Die mit der MRT gemessenen Volumina entsprachen den zuvor injizierten Volumina. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Auswerten waren zu vernachlässigen und unterstrichen damit die Robustheit der Segmentierung. Im Vergleich dazu lagen die Werte, die für die Sonographie veröffentlicht wurden (Abweichung von 1,5 mm für die Tumorthöhe), deutlich höher [15,16]. Zwei Faktoren machen allerdings die Segmentierung störanfällig. Zum einen können Partialvolumeneffekte die Kontur verwaschen erscheinen lassen und dadurch die Konturfindung erschweren. Zum anderen bewirkt eine komplexe Tumorform (wie beispielsweise die pilzförmige) eine Verlängerung der Außenkontur, so daß Partialvolumeneffekte stärker wirksam werden können. Erwartungsgemäß waren die relativen Fehler in der vorliegenden Studie bei größeren und ellipsoiden Tumoren kleiner.

Die verwendeten Pulssequenzen waren optimiert für ein 1,5-T-Scanner mit mittlerer Gradientenfeldstärke. Eine kleine Bandbreite der Meßsequenz wurde gewählt als Voraus-

setzung für ein kleines field of view, was jedoch mit einer relativ langen Echozeit erkaufte wurde. Mit einem stärkeren Gradientensystem könnte in einem kleinen Untersuchungsfeld mit kurzer Echozeit und höherer Bandbreite untersucht werden. Zusätzlich könnte eine Fettsättigung vorgenommen werden, was bei der Augendiagnostik von Vorteil wäre.

4.1.5.2 In-vivo-Vergleich zweier volumetrischer Verfahren bei Patienten mit Aderhautmelanomen und Aderhautmetastasen

Das Fehlen eines echten volumetrischen Goldstandards erschwert die Beurteilung der getesteten volumetrischen Methoden. Die Bestimmung eines Volumens mit der „summation of area“-Technik erscheint jedoch im Vergleich zum realen Volumen am zuverlässigsten, während die Durchmesser-Methode nur einen groben Anhalt des Volumens liefert.

Die „summation of area“-Methode wurde in einer Reihe von Studien an anderen Organsystemen als dem Auge mit realen Volumina verglichen, insbesondere im Rahmen von Leber- oder Leberteiltransplantationen besteht ein großer Bedarf an einer realistischen Einschätzung von in-vivo-Lebervolumina [68]. Die „summation of area“-Methode bietet sich hier an, da die Leber nicht sphärisch geformt ist und daher mit Hilfe Durchmessern kein verlässliches Volumen bestimmt werden kann. Nachdem in frühen volumetrischen Studien an Phantomen eine gute Korrelation zwischen CT-Volumen und realem Volumen belegt wurde [11,38,45,91], ergaben sich in klinischen Studien im Rahmen der Diagnostik vor und nach Lebertransplantation sehr unterschiedliche Ergebnisse. Während überraschend gute Korrelationen bei Leberteiltransplantationen (Segment-Transplantation) bei Kindern erzielt wurden [46,58], gab es für die Lebertransplantation bei Erwachsenen stark differierende Angaben [140,142]. Goldstandard dieser Untersuchungen waren das Verdrängungsvolumen nach Explantation des betreffenden Organs. Eine nahezu ideale Übereinstimmung zwischen CT-Volumen und Verdrängungsvolumen ($r = 0,996$) fand sich in einer Studie mit 20 Patienten [140]. Als Erklärung für die Abweichungen der in der CT gemessenen von den nach verdrängungsvolumetrisch ermittelten Volumina wird eine Reihe von Faktoren diskutiert, die zum Teil auch für die Volumetrie von Augentumoren mit der MRT relevant sind.

Partialvolumeneffekte spielen bei allen Schnittbildverfahren eine mehr oder weniger große Rolle und können sich auf das gemessene Volumen auswirken [11,58,120]. Auf das

Gesamtvolumen hatten Partialvolumeneffekte mit 0,4 bis 1,9% zumindest bei der Lebervolumetrie keinen großen Einfluß [155], bei einem im Vergleich kleinen Volumen könnten diese Effekte an Gewicht gewinnen.

Bei CT-basierten Volumetrien von Oberbauchorganen wurde die Abgrenzbarkeit von Oberbauchorganen als problematisch für die exakte Volumenbestimmung genannt, da die Dichtewerte der Oberbauchorgane zum Teil sehr ähnlich ist. Insbesondere die Abgrenzung von Leber einerseits und Magenwand und Herzmuskel andererseits bereitet mit der CT oft Schwierigkeiten [68]. In der MRT von Augentumoren ergeben sich Probleme bei der Tumorabgrenzung allenfalls im Bereich der Tumorbasis und bei begleitenden blutigen Netzhautablösungen vor Kontrastmittelgabe.

Die untersucherabhängigen Meßungenauigkeiten wurden für die Lebervolumetrie ermittelt. Bei der Volumetrie intrahepatischer Tumoren wurden Werte von 4,0 bis 6,0% [45] und bei der Volumetrie der gesamten Leber Werte von 1,5 bis 8,0% angegeben [37,44,68].

Die Verwendung von repräsentativen Durchmessern ist vor allem in der sonographischen Diagnostik eine etablierte Methode zur Volumetrie, vor allem bei elipsoiden Volumina. In Studien zur Lebervolumetrie werden Abweichungen des sonographischen Volumens vom Verdrängungsvolumen von 3,0 bis 12,0% angegeben [11,38,107]. Die Durchmesser-Methode liefert insbesondere bei sphärischen Tumoren realistische Werte, bei polyzyklischen oder flächigen Tumoren ist in der Augendiagnostik mit Abweichungen zu rechnen.

4.2 Erstellung von Datensätzen für die Bestrahlungsplanung von Augentumoren

4.2.1 Erstellung isotroper MRT-Datensätze

4.2.1.1 Vergleich von Oberflächenspulen unterschiedlicher Größe

Die Magnetresonanztomographie weist gegenüber der Computertomographie und der Sonographie prinzipiell eine höhere Spezifität und Sensitivität bei der Diagnostik von Erkrankungen des Auges auf. Ein wesentlicher Nachteil bestand bis Mitte der 90er Jahre in der unzureichenden räumlichen Auflösung der MRT. Selbst mit 1,5-T-Geräten konnten Läsionen, die eine geringere Größe als 2 mm aufwiesen, in der Regel nicht dargestellt werden

[149]. Erst mit der klinischen Einführung von speziellen Oberflächenspulen konnte die Ortsauflösung und das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden [66,84,85].

Durch die Optimierung der Sequenzparameter für die jeweilige Oberflächenspule kann der magnetresonanztomographische Nachweis von kleinsten Bulbustumoren erfolgen. In einer eigenen Studie konnte mit einer 5-cm-Oberflächenspule eine Aderhautnarbe von 1 mm Dicke, eine Metastase mit 2 mm Dicke und eine kleine, subretinale Blutung problemlos nachgewiesen werden [49]. Andere Gruppen wiesen auf eine geringere Sensitivität beim Tumornachweis bei Verwendung einer 4-cm-Oberflächenspule hin und begründeten dies mit einer weiterhin zu geringen Ortsauflösung, mit Bewegungsartefakten und mit einem verstärkten Einfluß von "chemical shift"-Artefakten [34]. Bewegungsartefakte können durch eine entsprechende Patienteneinweisung reduziert werden, indem die Patienten gebeten werden, während der Messung die Augen locker geschlossen zu halten und in den Meßpausen die Augen mehrmals zu öffnen und schließen. Bei Patienten, bei denen diese einfache Technik keinen Erfolg hat, kann mit Hilfe einer Retrobulbäranästhesie eine kurzzeitige Ruhigstellung des Auges erreicht werden [47]. Die Retrobulbäranästhesie wird in der Augenheilkunde als Standardverfahren vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen angesehen. Das Risiko einer Verletzung des Bulbus wird mit 0,07-0,10% angegeben [9,31,43,117]. Bei kurzsichtigen Patienten oder bei Verwendung von spitzen oder langen Kanülen steigt das Risiko einer Verletzung, die sich in Form eines retrobulbären Hämatoms oder einer Glaskörperblutung bemerkbar macht. Als Alternative wird die periokuläre Injektion diskutiert, die eine vergleichbare anästhetische Wirkung bei geringerem Verletzungsrisiko aufweist [43,146,157].

Bei dem Bestreben, die Ortsauflösung durch die Verwendung einer Oberflächenspule und die Wahl eines kleinen Meßfeldes (FOV) zu verbessern, erhält man unter Beibehaltung der übrigen Meßparameter einen Abfall des Signal-Rausch-Verhältnisses. Bei Messungen mit einer 5-cm-Oberflächenspule an einem 1,5-T-Gerät mit einer geringen Gradientenfeldstärke zeigten sich Werte für das Signal-Rausch-Verhältnis von 32 (FOV 120 mm), 25 (FOV 100 mm), 18 (FOV 80 mm) und 10 (FOV 60 mm). Im Vergleich dazu betrugen die Werte mit der 11-cm-Spule 16 (FOV 120 mm), 15 (FOV 100 mm), 12 (FOV 80 mm) und 7 (FOV 60 mm) [145]. Die Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses mit abnehmendem Meßfeld ist insbesondere auf das geringere Hintergrundrauschen bei größerem Meßfeld zurückzuführen.

Die eigenen Messungen an einem 1,5-T-Gerät mit starkem Gradientenfeld erbrachten für das Signal-Rausch-Verhältnis Mittelwerte von 33,6 für die 5-cm-Spule und 15,7 für die 8-cm-Spule. Ein hohes Signal-Rausch-Verhältniss von 32,9 konnte von Mihara et al. bei einem großen Meßfeld von 180 mm, einer Matrix von 256 x 128 Pixeln und einer Schichtdicke von 3 mm erzielt werde [89]. Der verbesserte Bildkontrast wurde hier auf Kosten einer deutlich schlechteren räumlichen Auflösung von nur 1,42 x 0,71 mm pro Pixel bei einer Schichtdicke von 3 mm erzielt. Mit den von uns verwendeten Untersuchungsparametern ist eine Ortsauflösung von 0,29 x 0,15 mm pro Pixel bei einer Schichtdicke von 1 mm möglich.

Anfängliche Vorbehalte gegen die Verwendung von Oberflächenspulen am Auge wegen möglicher Überwärmungen konnten durch Temperaturmessungen von Shellock et al. bei vergleichbaren Spulensystemen ausgeräumt werden [125]. Die in moderne MRT-Scanner eingebauten Sicherheitshinweise zur Vermeidung von lokalen Überhitzungen sollten allerdings insbesondere bei Systemen mit starken Gradientenfeldern ernstgenommen werden.

4.2.1.2 MR-Phantom zur Bestimmung der geometrischen Genauigkeit

Inhomogenitäten der Magnetfelder von Magnetresonanztomographen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben, Prott et al. berichteten über Untersuchungen an 27 verschiedenen MR-Scannern. Dabei ergaben sich Abweichungen in der Größenordnung von 3 Pixeln bzw. 2 mm [105]. Speziell für den Einsatz der MRT in der Strahlentherapieplanung wurden Ansätze zur Qualitätskontrolle von Magnetresonanztomographen entwickelt. Ein in diesem Rahmen entwickeltes Testobjekt wurde von Hyde et al. vorgestellt. Es besteht aus parallel angeordneten Stäben, die im Transversalschnitt der MRT ein Schachbrettmuster ergaben und dadurch Inhomogenitäten des Magnetfeldes offenbaren sollten [54,92]. Weitere vergleichbare Testphantome wurden von anderen Gruppen publiziert [71-73]. Möglichkeiten zur Korrektur der MRT-Datensätze werden in einer Publikation von Mizowaki et al. beschrieben [90]. Die eigenen Messungen zeigten keinen Anhalt für signifikante räumliche Verzerrungen bei Verwendung der Oberflächenspule mit kleinem Durchmesser. Bei der Spulenwahl ist allerdings die im Vergleich zu Spulen mit größerem Durchmesser geringere Ausleuchtung in der Tiefe zu berücksichtigen.

Ein Phantom, das eine Vielzahl von Qualitätsparametern testen kann, wurde von McRobbie et al. für die MRT vorgestellt [88]. Mit diesem Phantom konnten sowohl zweidimensionale (beispielsweise räumliche Auflösung, Bildverzerrung) als auch dreidimensionale Parameter (beispielsweise 3D-Ghosting) bestimmt werden. Mit einem Durchmesser von 19 cm ist dieses Phantom allerdings für Messungen im Bereich des Kopfes ausgelegt.

4.2.1.3 Schichtdickenphantom

Bei der Bestimmung der effektiven Schichtdicke in der MRT konnte auf keine kommerziellen Phantome zurückgegriffen werden, da die zu überprüfenden Schichtdicken in der Größenordnung von 0,3 bis 0,6 mm lagen. Ein vergleichbares Phantom wurde für Schichtdicken von 4,0 mm und größer in der Literatur beschrieben [40]. Es besteht aus aneinandergereihten 2 mm dicken Plexiglasscheiben, die jeweils eine oder mehrere 12° breite Aussparungen enthält, die in einem bestimmten Muster angeordnet waren. Das Phantom wurde während der Untersuchung in einer Kupfersulfat-Lösung gelagert, die sich in die Aussparungen verteilen konnte. Bei Anfertigung transversaler Schichten parallel zu den Scheiben wurden die Kerben je nach Schichtdicke bildgebend und die Schichtdicke konnte berechnet werden. Schichtdicken unter 4 mm konnten mit diesem Phantom nicht untersucht werden, da geringere Schichtdicken nicht zu differenzieren gewesen wären.

Bei der Entwicklung des eigenen MR-tauglichen Schichtdickenphantoms wurde ein gut zu bearbeitendes Material mit einer Dicke von etwa 0,1 mm gesucht, um Schichtdicken von 0,3 mm und größer zu untersuchen. Die schließlich verwendeten handelsüblichen Overheadfolien waren in der MRT selber nicht bildgebend, lediglich die Kontrastmittel-gefüllten Kerben wurden in der T1-Gewichtung signalreich sichtbar. Ein Problem stellte die exakte Einstellung der untersuchten Schichtebene dar, da schon geringe Abweichungen von der Idealebene zu einer veränderten Darstellung der Kerben führte. Insgesamt zeigte sich eine verhältnismäßig gute Übereinstimmung der am Gerät vorgewählten und tatsächlich erzielten Schichtdicke, die Abweichungen lagen im Bereich von 0,1 mm.

In der Literatur wurden weitere Phantome beschrieben, die die Möglichkeit der Bestimmung der effektiv gemessenen Schichtdicke bieten. Ein konisches Phantom wurde beispielsweise von Coffey et al. vorgestellt [17]. Grundlage dieses Phantoms war ein solider Plexiglaszylinder mit einem Durchmesser von etwa 20 cm, in den von einer Seite eine kegelförmige

Aussparung mit einem basalen Durchmesser von 18 cm gefräst wurde. Zusätzlich wurde ein passendes Gegenstück gefertigt, das exakt in diese Aussparung paßte. Dabei wurde ein Spaltraum zwischen den beiden Plexiglas Komponenten erzeugt, der eine Dicke von etwa 3-4 mm aufwies. In den Spaltraum wurde je nach zu testender Modalität ein röntgendichtes Kontrastmittel (CT), eine Nickel-Lösung (MRT) bzw. ein Radiopharmakon gefüllt. Rechtwinklig zur Längsachse des Phantoms wurden mit allen 3 Methoden transversale Schnittbilder angefertigt. Wenn das Phantom exakt rechtwinklig getroffen wurde, kam die bildgebende Substanz ringförmig zur Darstellung und die Schichtdicke konnte berechnet werden. Abweichungen vom idealen Winkel resultierten in der Abbildung einer Ellipse, was die Korrektur des eingestellten Winkels erforderlich machte.

Problematisch ist bei diesem Phantom zum einen die bei entsprechender Genauigkeit aufwendige Herstellung und zum anderen die Schwierigkeit, auf dem Schnittbild den Rand der Kontrastmittelabbildung präzise bestimmen zu müssen. Da die Ausdehnung des bildgebenden Kontrastmittels stark abhängig von der Fenstereinstellung ist und zusätzlich Partialvolumeneffekte einen großen Einfluß haben, ist hier eine Quelle von Ungenauigkeiten zu vermuten.

4.2.2 Erstellung isotroper CT-Datensätze

4.2.2.1 Multiplanare Reformatierungen auf der Basis von Spiral-CT-Datensätzen

Die seit 1990 in die Computertomographie eingeführte Spiral-CT [57] bietet gegenüber der klassischen Computertomographie den grundsätzlichen Vorteil, daß ein Untersuchungsvolumen vollständig und ohne bewegungsbedingten Schichtversatz dargestellt werden kann. In den letzten Jahren hat sich die Methode bei Fragestellungen etabliert, die eine hohe Sensitivität mit lückenloser Darstellung der untersuchten Organe, beispielsweise bei Lungen- oder Lebermetastasen, fordern [134]. Schnell zeigte sich, daß die lücken- und überlappungsfreie Darstellung auch eine gute Grundlage für Rekonstruktionen in freien Schnittebenen bietet [4]. Für die Darstellung kleiner Organe ist zusätzlich die Wahl einer minimalen Schichtdicke vorteilhaft.

In der hier vorgelegten Studie wurde an einem typischen Patientenkollektiv die Spiral-Technik mit anschließenden Rekonstruktionen in verschiedenen Schnittebenen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Vorstudie zeigten, daß durch Reduzierung der Schichtdicke sowohl das Bildrauschen als auch die Detailgenauigkeit zunimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das mAs-Produkt wegen der begrenzten Röhrenleistung im Spiralmodus auf die Hälfte reduziert wurde und die Bildqualität damit sinkt. Durch die geringe Schichtdicke treten jedoch weniger Partialvolumeneffekte auf, was die Abbildungsqualität der Rekonstruktionen auf der Basis von 1-mm-Spiral-Schichten erklärt.

Bei 26 von 30 Patienten zeigten sich Vorteile der koronaren Rekonstruktionen gegenüber den transversalen Ausgangsschichten. Bei den 6 Patienten mit Tränendrüsentumoren verbesserte sich durch die koronaren Schichten deutlich die Beurteilbarkeit der Tränendrüsengröße und -form. In gewissen Grenzen läßt die Drüsenform eine Differenzierung zwischen epithelialen (Vergrößerung des orbitalen Lappens) und nicht-epithelialen Raumforderungen (Vergrößerung des orbitalen und palpebralen Lappens) zu. Bei den extrakonalen Raumforderungen sicherten die koronaren Rekonstruktionen die Zuordnung zu diesem Kompartiment. Ein Kontakt der Raumforderung zu den Augenmuskeln oder eine Infiltration des Knochens konnte in diesen Rekonstruktionen besser dargestellt werden, da die potentielle Kontaktfläche rechtwinklig erfaßt wird. Bei den Gefäßprozessen konnten anhand der koronaren Rekonstruktionen der Bezug zur V. ophthalmica gesichert werden. Bei den beiden komplexen Orbitafrakturen war die koronare Rekonstruktion als zweite Ebene präoperativ sehr hilfreich, außerdem konnte der Zustand des N. opticus und der Muskulatur besser beurteilt werden als in den transversalen Schichten. Bei intrakonalen Raumforderungen ist der Kontakt der Raumforderung zum N. opticus diagnostisch und therapeutisch entscheidend. Der Nachweis eines solchen Kontaktes gelingt in den koronaren Schichten am zuverlässigsten. Bei allen 5 intrakonalen Raumforderungen war die koronare Rekonstruktion diagnostisch wegweisend. Bei den kavernösen Hämangiomen zeigte sich in den koronaren Rekonstruktionen eine Verdrängung des Sehnerven ohne Infiltration. Bei den 3 Patienten mit Sehnervveränderungen erlaubten die koronaren Rekonstruktionen gegenüber den transversalen Schichten, in denen eine Abbildung des gesamten Sehnerven auch bei sorgfältiger Einstellung oft nur auf mehreren Schichten möglich ist, eine bessere Zuordnung der Erweiterung des Sehnervs. Die Optikusneuritis war durch eine Aufweitung des Subarachnoidalraumes charakterisiert, die im

koronaren Bild durch einen den Sehnerven umgebenden hypodensen Saum sicher erkannt werden konnte [103,113,123]. Beim Optikusgliom kommt es im Gegensatz dazu zu einer spindelartigen Auftreibung des Sehnerven selbst [80]. Nativ zeigen große Optikusgliome zentrale zystisch-nekrotische Areale, bei höher malignen Formen findet sich eine ausgeprägte Kontrastmittelaufnahme [52].

Bei der endokrinen Orbitopathie wird in der Literatur vor allem ein Befall des M. rectus inferior beschrieben [63]. Weitere differentialdiagnostisch wegweisende Befunde für die endokrine Orbitopathie sind ein Befall mehrerer Muskeln, ein binokularer Befall und eine Verdickung ausschließlich des Muskelbauches [113]. Deswegen ist es entscheidend, die Muskeln mit Hilfe der koronaren Rekonstruktionen seitengleich nahezu rechtwinklig zu schneiden, um eine genaue Aussage auch im Seitenvergleich treffen zu können. Allerdings lassen sich mit einer einzigen Schnittebene nicht alle Augenmuskeln rechtwinklig zur Längsachse treffen, eine Volumetrie der Muskelbäuche wie bei Krahe [62] wäre nur mit mehreren Schnittrichtungen vorstellbar. Schließlich kamen die zentralen Hypodensitäten in den Muskeln nur in den koronaren Schichten zur Darstellung, in den transversalen Schichten waren sie nicht nachweisbar.

Die parasagittalen Rekonstruktionen brachten in 12 von 30 Fällen einen diagnostischen Zugewinn. Für die Gruppe der extrakonalen Raumforderungen waren die parasagittalen Rekonstruktionen lediglich bei den beiden Patienten mit Keilbeinmeningeomen zum Ausschluß einer orbitalen Beteiligung hilfreich. Die spindelförmige Auftreibung des Sehnerven bei dem Patienten mit Optikusgliom und die eher tubuläre Verdickung bei Neuritis und Optikuscheidenmeningeom kamen wegen des s-förmigen Verlaufs des Sehnerven ebenfalls besser in den parasagittalen Rekonstruktionen als in den Transversalschichten zur Darstellung. Die Verdickungen der Muskelbäuche bei den 5 Patienten mit endokriner Orbitopathie ließen sich in den parasagittalen Rekonstruktionen am besten darstellen.

Die Bildqualität der Rekonstruktionen aus den 1-mm-Spiral-Schichten war bei Berechnung eines kleineren "field of view" aus den Rohdaten sehr gut. Die Detailgenauigkeit der Rekonstruktionen war in den meisten Fällen so gut, daß der kleine M. obliquus superior in fast allen Orbitae abzugrenzen war. Wie erwartet war die Auflösung der Rekonstruktionen in den Fällen schlechter, bei denen der gesamte Schädelumfang abgebildet wurde und nicht auf

den Gesichtsschädel "gezoomt" wurde. Diese Art der Bilder ist für Rekonstruktionen im Bereich des Gesichtsschädels nicht geeignet. Das Auftreten von Stufen oder Lücken zwischen den beiden Spiralen in fast einem Viertel der Untersuchungen ist vor allem durch die Unterbrechung zwischen der Durchführung der Spiralen bedingt. Eine Lösung des Problems stellen moderne Spiral-CT-Geräte dar, die längere Spiralen durchführen können, so daß im Fall der Orbita der gesamte Bereich in einem Untersuchungsgang erfaßt werden kann.

Die Tatsache, daß bei der Verwendung der 1-mm-Spiral-Technik nur 70% der Dosis (Organäquivalentdosis und effektive Äquivalentdosis) bei 2-mm-Standard-Technik anfällt, kann durch folgende Überlegungen erklärt werden: Eine Reduzierung der Schichtdicke führt durch das nicht ideale Schichtprofil dünner Schichten zu einer Überhöhung der Dosis bei mehreren benachbarten Schichten ("pile up"-Faktor). Dieser Faktor ist geräteabhängig und kann nur näherungsweise mit anderen Geräten verglichen werden. Bei dem verwendeten Gerät liegt dieser Wert bei 1,4 bei Reduzierung der Schichtdicke von 2 auf 1 mm (laut Abnahmeprüfung des Gerätes). Unter Beibehaltung der übrigen Parameter ist die Dosis proportional zum Röhrenstrom, d.h. eine Verdopplung des Röhrenstromes bewirkt eine Verdopplung der Dosis. Da der Röhrenstrom im Spiral-Modus auf maximal 165 mAs pro Rotation limitiert ist, halbiert sich bei Änderung des mAs-Produktes von 330 mAs auf 165 mAs die Dosis. Insgesamt ergibt sich also für die Änderung von 2-mm-Standard-Schichten auf 1-mm-Spiral-Schichten eine Dosisreduktion um den Faktor 0,7.

Zusammenfassend stellt die dünn-schichtige Spiral-CT eine gute Grundlage für multiplanare Rekonstruktionen dar. Es können Reformatierungen angefertigt werden, die den Raumebenen einer MRT-Untersuchung entsprechen. Die Problematik der zu kurzen Spiralen, wie sie in der Studie angesprochen wird, ist mit modernen Geräten aufgrund leistungsfähigerer Röhren oder besserer Röhrennutzung (Multi-Slice-CT) bereits nicht mehr existent [86].

4.2.2.2 Überprüfung der gemessenen CT-Dichte mit gewebeäquivalentem Phantom

Das verwendete Phantom wurde zur Kalibrierung von CT-Dichtewerten für die Bestrahlungsplanung entwickelt, die einzelnen Meßzylinder sollen dabei gewebeäquivalenten Substanzen entsprechen. Dies ist wichtig, um realistische Verhältnisse bei der Übertragung von CT-Dichtewerten in Elektronendichtewerte zu erzielen. Die Dichtewerte der Meßzylinder

entsprechen den Geweben, die bei der Strahlentherapieplanung relevant sind, nämlich Fett, Wasser, Muskelgewebe, spongiösem und kortikalem Knochen sowie Skelett allgemein [118].

Die eigenen Messungen zeigten eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den theoretischen Werten, wobei die Meßwerte sogar bei 4 von 5 Testzylindern besser als die Referenzwerte aus Villingen waren. Die Verlaufsuntersuchung erbrachte ähnlich gute Werte, die Veränderungen lagen im tolerablen Bereich.

4.2.3 Evaluierung verschiedener Clipmaterialien in CT, MRT und Durchleuchtung

Die bislang für die Protonentherapie von Augentumoren verwendeten Clips wurden unter dem Gesichtspunkt eines möglichst hohen Kontrastes im konventionellen Röntgenbild ausgewählt. Diese aus Tantalum bestehenden Clips werden operativ von außen auf den Bulbus aufgenäht und dienen vor allem zur Lokalisation des Bestrahlungsfeldes unmittelbar vor dem eigentlichen Bestrahlungsvorgang. Dabei wird der Patient, dessen Kopf am Bestrahlungsstuhl mit einer Gesichtsmaske fixiert ist, in zwei rechtwinklig zueinander stehenden Ebenen geröntgt und die Ist-Position der 4 Markierungsclips mit der Soll-Position des Bestrahlungsplanes verglichen. Erst bei absoluter Übereinstimmung der Positionen der Marker wird mit der Bestrahlung begonnen. Bei Abkehr von der herkömmlichen Bestrahlungsplanung und der Verwendung von hochauflösenden Schnittbildern für die Planung ist die Erkennbarkeit der Clips in der Computertomographie und / oder der Magnetresonanztomographie erforderlich.

Diese bisherigen Tantalum-Clips führen allerdings in der Computertomographie zu deutlichen Aufhärtungs- und Streifenartefakten. Dadurch kommt es zu einem Informationsverlust entlang der Artefakte, der rechnerisch nur unzureichend kompensiert werden kann [111]. Computertomographische Datensätze sind jedoch für die Bestrahlungsplanung von großer Bedeutung, da die Dichtewerte eine Abschätzung der Elektronendichteverteilung und damit eine Dosisberechnung ermöglicht.

Obwohl magnetresonanztomographische Datensätze diese Informationen nicht enthalten, wurde sie in ersten experimentellen Ansätzen für die Bestrahlungsplanung verwendet [109].

Vorteil magnetresonanztomographischer Untersuchungen ist der deutlich bessere Weichteilkontrast, was in der Regel zu einer verbesserten Tumordefinition führt [60,137,138]. Neben dem Einsatz der MRT in der Bestrahlungsplanung beispielsweise von Meningeomen wurden auch angiographische Daten bei der Bestrahlung von Angiomen integriert [116]. Um magnetresonanztomographische Daten für die Bestrahlungsplanung zu verwenden, ist eine Fusion mit computertomographischen Datensätzen erforderlich, denn nur so kann die Elektronendichteverteilung integriert werden [36,61]. Aber auch in der Magnetresonanztomographie stellt sich ein Tantalum-Clip nicht artefaktfrei dar, es zeigt sich in klassischen Spinecho-Sequenzen eine Signalauslöschung, die den 2 mm durchmessenden Clip und zusätzlich einen etwa 2 mm breiten Artefaktsaum umfaßt. Grund für die über die Clipdimensionen hinausgehenden Artefakte in der MRT sind lokale Magnetfeldveränderungen durch die paramagnetischen Eigenschaften von Tantalum.

Die Schwierigkeit bei neuen Materialien für die Markierung von Augentumoren besteht in der Notwendigkeit, eine Sichtbarkeit in allen drei Modalitäten zu erzielen. Bei den routinemäßig verwendeten Tantalumclips stehen die starken Artefakte in der Computertomographie als Nachteil im Vordergrund. Die Sichtbarkeit in konventionellem Röntgen und in der MRT ist ausreichend. Da die Artefakte in der MRT zirkulär um den Clip angeordnet sind, stellt die Größe des Artefakts für die Lokalisierbarkeit des Clipzentrums kein Problem dar. Bei den untersuchten Zirkonium-Clips zeigten sich in der computertomographischen Darstellung deutlich geringere Artefakte als bei den Tantalum-Clips, dadurch war der Informationsverlust durch Artefakte erheblich geringer. Allerdings war der Zirkonium-Clip in der MRT nicht direkt bildgebend darzustellen, sondern nur indirekt durch die Vorwölbung der Bulbuswand zu erkennen.

In einer Studie von Oellinger et al. wurden die Effekte von verschiedenen para- und diamagnetischen Materialien untersucht. Erwartungsgemäß waren die Artefakte sehr stark von der verwendeten Sequenz abhängig, am geringsten fielen die Artefakte bei Spinecho-Sequenzen, gefolgt von Gradientenecho- und Echoplanar-Sequenzen aus. Kunststoffe verursachten keine Artefakte, blieben aber auch signallos. Neben der magnetischen Suszeptibilität, deren Größe die Ausdehnung der jeweils verursachten Artefakte bestimmte, wurde die elektrische Leitfähigkeit als artefaktbestimmend beschrieben. Als Beispiel wurde Kupfer angeführt, das zwar als diamagnetischer Stoff eine eher niedrige Suszeptibilität

aufwies, aber aufgrund seiner hohen elektrischen Leitfähigkeit zu Artefakten führte, die denen von Eisen entsprachen [96]. Das Erscheinungsbild von Artefakten wurde von einer anderen Gruppe untersucht. Paramagnetische Substanzen wiesen danach signalarme Artefakte mit hellem Untergrund auf, während diamagnetische Materialien einen signalintensiven Artefaktkern vor einem signalarmen Hintergrund zeigten. Als Ursache für diese Effekte wurde der unterschiedliche Verlauf der Magnetisierung angegeben, die bei paramagnetischen Materialien in Richtung des Magnetfeldes und bei diamagnetischen entgegengesetzt verläuft [12].

Zusammenfassend konnte auch der Prototyp eines Tantalum-Clips nicht alle Kriterien eines idealen Clips für die Bestrahlung von Augentumoren erfüllen, nämlich in allen Modalitäten eine gute Sichtbarkeit ohne wesentliche Artefakte zu zeigen. Zwar waren die Artefakte des Zirkonium-Clips in der CT deutlich geringer als bei dem herkömmlichen Tantalum-Clip, die Sichtbarkeit in der MRT war jedoch nicht mehr gegeben, während der Tantalum-Clip eine gute Nachweisbarkeit mit geringem Artefakt zeigte. Ein idealer Clip könnte eine Kombination der beiden getesteten Materialien enthalten und aus einem Zirkonium-Clip mit einem kleinen Tantalum-Kern bestehen.

4.2.4 Bildfusion von CT- und MRT-Bilddaten

4.2.4.1 Interne Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit mit Gelphantom

Ziel des Experimentes war eine einfache visuelle Kontrolle der Registrierungsgenauigkeit der verwendeten Software einerseits und eine grobe Überprüfung möglicher Verzerrungen in der Darstellung des CT- und MRT-Datensatzes. Da das Experiment im Hinblick auf die Anwendung bei der Protonentherapieplanung geplant wurde, wurde das Phantom mit einer Kantenlänge von maximal 10 cm gebaut. Die verwendeten Klebmarker wurden erwartungsgemäß in der CT-Untersuchung bildgebend, das in die Schachtel gefüllte Gel in der MRT-Untersuchung.

Schon in den angefertigten CT- und MRT-Schichten zeigte sich eine realistische Darstellung der Metallmarker und der Gelfüllung. In dem fusionierten Datensatz und der

dreidimensionalen Darstellung konnte visuell keinerlei Verzerrung oder Verschiebung der Datensätze beobachtet werden.

4.2.4.2 Externe Überprüfung der Registrierungsgenauigkeit im Rahmen des Vanderbilt-Projektes

Mit dem Vanderbilt-Projektes wurde eine Möglichkeit geschaffen, Algorithmen zur Registrierung von medizinischen Datensätzen zu testen und quantitativ zu evaluieren. Da die Ergebnisse im Internet (<http://cswww.vuse.vanderbilt.edu/~jayw/results.html>) einzusehen sind bzw. bereits publiziert wurden [147], ist der Vergleich mit den anderen teilnehmenden Gruppen möglich. Als Goldstandard wurde die für die Registrierung zuverlässigste Methode verwendet, nämlich Registrierung mit stereotaktischem Rahmen und implantierbaren Knochenmarkern. Mit ihrer Hilfe lassen sich exakte Referenztransformationen bestimmen, die als Vergleichsmaßstab für andere Registrierungsverfahren dienen können [141,154]. In der Literatur wurde die Genauigkeit bei der Registrierung unter Verwendung solcher künstlicher Landmarken im Bereich der Kantenlänge eines Voxels angegeben [144].

Die von der eigenen Arbeitsgruppe verwendeten Algorithmen basieren auf der Optimierung des Ähnlichkeitsmaßes „normalised mutual information“ [136]. Algorithmus #1 beinhaltet die Suche mit adaptiven Gitterrichtungen. Algorithmus #2 entspricht dem von Studholme beschriebenen Bester-Nachbar-Optimierungsverfahren [135]. Algorithmus #3 wendet vor der Berechnung des Ähnlichkeitsmaßes das Coincidence Thresholding an. Bei Algorithmus #4 wurde eine Registrierung mit normaler Schwellenwertanwendung durchgeführt, bei den Algorithmen #3 und #4 wurde der Schwellenwert manuell auf 975 HE gesetzt [110]. In Bezug auf die Referenzen lagen nahezu alle Werte der Genauigkeiten der eigenen Algorithmen in der besseren Hälfte (d.h. unterhalb des Fehlermedians über alle Vergleichsgruppen) und nahe an den besten Ergebnissen der anderen Gruppen. Von den getesteten Algorithmen schnitten #1 und #2 deutlich besser ab als die Algorithmen #3 und #4. Dabei zeigte sich ein leichter Vorteil von Algorithmus #2 gegenüber #1. Dies galt sowohl für die Mediane der Registrierungsfehler als auch für die Maxima. Als Schlußfolgerung erscheint es also nicht ratsam, bei der Registrierung von CT und MRT Schwellenwerte zur Rauschunterdrückung zu verwenden.

4.2.4.3 Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Landmarken-basierter Registrierung

Die Landmarken-basierte Registrierung von orbitalen CT- und MRT-Datensätzen vor Protonenbestrahlung stellt eine technisch einfache Möglichkeit dar, die räumliche Genauigkeit des MRT-Datensatzes zu überprüfen. Die Segmentierung, Registrierung und Visualisierung ist mit einer Dauer von etwa 30 min wenig zeitaufwendig und kann prinzipiell bei jedem Patienten zur Validierung der Daten angewandt werden. Ein weiteres Potential zur Überprüfung der Genauigkeit kann sich bei Verwendung von 4 Markierungsclips eröffnen. In einem solchen Fall könnte die Landmarken-basierte Registrierung anhand von 3 der 4 Clips erfolgen und der vierte Clip würde als Kontrolle der Genauigkeit des Datensatzes dienen.

Eine weitere Kontrollmöglichkeit besteht im Vergleich der Clippositionen aus CT und MRT mit den Informationen der Clippositionen im Bestrahlungsplanungssystem, die bei der Einstellung der Bestrahlung berechnet werden.

Von dem ursprünglichen Ziel, durch die Bildfusion von CT und MRT eine Integration des Tumors und der Strukturen des Bulbus aus den MRT-Daten in den CT-Datensatz zu erreichen, mußte Abstand genommen werden, da die Metallartefakte des CT-Datensatzes zu ausgeprägt waren, um für die Bestrahlungsplanung als Basis zu dienen.

4.2.4.4 Patientenuntersuchungen Bildfusion mittels Voxel-basierter Registrierung

Die Voxel-basierte Registrierung stellt die technisch anspruchsvollere Bildfusion dar, daher erfordert sie eine aufwendigere apparative Ausstattung. Voraussetzung für eine erfolgreiche Bildfusion ist außerdem eine suffiziente Retrobulbäranästhesie, da für die Registrierung nicht die vorgegebenen Landmarken an der Bulbuszirkumferenz sondern die gesamte Orbita mit Bulbus verwendet wird. Ohne Retrobulbäranästhesie würde das extrem bewegliche Auge in beiden Modalitäten unterschiedlich zur Darstellung kommen, was den Fusionserfolg mit hoher Wahrscheinlichkeit in Frage stellen würde.

Die fusionierten Daten mit den interessierenden Informationen aus CT und MRT können als eigenständige Bildserie gesichert werden und stehen im DICOM-Format für die Bestrahlungsplanung zur Verfügung.

Die dreidimensionalen Rekonstruktionen dienen vor allem zur Veranschaulichung des Befundes, entsprechen aber auch bei Berücksichtigung der gewählten Einstrahlrichtung den Verifikationsaufnahmen bei der Bestrahlung.

5 Zusammenfassung

Die Therapie von Augentumoren umfaßt ein breites Spektrum von reiner Beobachtung über lokale Behandlung bis zur Entfernung des gesamten Auges. Entsprechend bedeutsam ist daher die klinische und bildgebende Diagnostik. Die Schnittbildverfahren haben hier allerdings nur eine nachgeordnete Bedeutung, da die meisten Erkrankungen bereits durch den Ophthalmologen mit Fundoskopie, Fluoreszenzangiographie oder Sonographie differentialdiagnostisch eingeordnet werden können. Die Erarbeitung differentialdiagnostischer Kriterien ist dennoch wichtig, um in Zweifelsfällen oder beim Vorliegen von opaken Medien, die den Einblick in das Auge verhindern, eine fundierte Diagnose stellen zu können.

Die Tumorentitäten, die differentialdiagnostisch eine Rolle spielen, weisen zum Teil charakteristische Eigenschaften auf, die eine bildgebende Differenzierung ermöglichen. So weisen Hämangiome in der MRT nahezu immer isointense Signale in der T2-Gewichtung im Vergleich zum Glaskörper und eine deutliche Kontrastmittelaufnahme in der T1-Gewichtung auf. Die Form von Hämangiomen ist fast ausschließlich linsenförmig. Bulbusmetastasen sind häufig durch eine rasenförmige Wachstumsform gekennzeichnet, wie sie bei anderen Tumoren nicht auftritt. Bezüglich des Signalverhaltens in der MRT gibt es Überschneidungen mit den Aderhautmelanomen, die nicht immer das charakteristische Signalverhalten mit hohem Signal in der T1-Gewichtung und niedrigem Signal in der T2-Gewichtung aufgrund des hohen Melaningehaltes aufweisen. Niedrig melaninisierte Melanome und Metastasen sind allein aufgrund der Signalintensitäten nicht zu unterscheiden. Von der Form ähneln Aderhautmelanome häufig Retinoblastomen, allerdings sind die Altersverteilungen der beiden Entitäten so unterschiedlich, daß keine Verwechslung möglich ist. Das Charakteristikum von Retinoblastomen ist zusätzlich das Vorliegen häufig multipler Verkalkungen, die in der CT aber auch der MRT zur Darstellung kommen und als pathognomonisch gelten.

Eine wesentliche Bedeutung hat die Schnittbilddiagnostik vor allem mit der MRT beim Tumorstaging. Mit keiner anderen Methode kann die Tumorausbreitung so präzise bestimmt werden wie mit der MRT. Hierfür ist allerdings eine optimierte Untersuchungstechnik und die Verwendung von speziellen Oberflächenspulen erforderlich, die eine hochauflösende Darstellung des Bulbus ermöglichen. Die MRT hat sich im Vergleich zur Sonographie als überlegen

beim Nachweis eines bulbusüberschreitenden Wachstums gezeigt. Darüberhinaus erwies sich die Volumetrie auf der Basis von MRT-Bildern als zuverlässig für die Bestimmung des wirklichen Tumorumfanges.

Schnittbilder, die nicht nur für diagnostische Zwecke verwendet werden, sondern als Grundlage einer Strahlentherapieplanung dienen sollen, müssen besonderen Ansprüchen genügen. Insbesondere für die Planung der Protonentherapie ist eine hohe Ortsauflösung und eine geringe Schichtdicke anzustreben. Im Idealfall weisen die Schnittbilder isotrope Voxel auf, d.h. die Kantenlängen der Voxel sind in allen 3 Raumebenen identisch. Erst mit der Einführung moderner CT- und MRT-Geräte ist diese Voraussetzung für die Bildgebung der Orbita realisierbar.

Bei der MRT ist die Verwendung eines 1,5-T-Scanners mit schnellen und starken Gradienten sowie einer Oberflächenspule Voraussetzung zur Erzeugung isotroper Datensätze. Da mit der erforderlichen Reduktion des Untersuchungsfeldes auch das Signal-Rausch-Verhältnis sinkt, muß durch die Wahl einer kleineren, dem Untersuchungsbereich angepaßten Oberflächenspule das Signal-Rausch-Verhältnis wieder angehoben werden. Da Magnetfeldinhomogenitäten zu Verzerrungen des Untersuchungsvolumens führen können, wurden Phantomuntersuchungen zur Überprüfung der geometrischen Genauigkeit durchgeführt. Es wurde insbesondere im Randbereich der Spulenausleuchtung auf konvexe oder konkave Verzerrungen geachtet. Mit der verwendeten 5-cm-Oberflächenspule konnte mit dem verwendeten Phantom zwar ein deutlicher Signalabfall zum Rand und in der Tiefe beobachtet werden, eine signifikante räumliche Verzerrung zeigte sich jedoch nicht. Bei der Überprüfung der tatsächlich gemessenen Schichtdicken im Vergleich zu der vom Gerätehersteller angegebenen Schichtdicke zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit Abweichungen im Bereich von 0,1 mm.

Isotrope CT-Datensätze der Orbita mit Schichtdicken von 0,5 mm sind erst seit Einführung leistungsfähiger Multislice-CT-Geräte möglich geworden. Durch die Reformatierung von dünn-schichtigen isotropen CT-Datensätzen können Schnittbilder in beliebigen Raumebenen anfertigt werden, wie sie bislang nur mit der multiplanaren MRT erzeugt werden konnten.

Die Markierung von Augentumoren vor Protonentherapie ist für die Planung und Durchführung der Therapie unerlässlich. Für die herkömmliche Planung mit Fundoskopie und Sonographie reichte die Sichtbarkeit der Clips im konventionellen Röntgen. Bei Integration von Schnittbildern in die Bestrahlungsplanung muß eine Sichtbarkeit der Clips in den 3 Modalitäten CT, MRT und Röntgen gewährleistet sein. Die routinemäßig verwendeten Tantalumclips weisen in der CT starke Artefakte auf, wohingegen die Sichtbarkeit im konventionellen Röntgen und in der MRT ausreichend ist. Die Verwendung von experimentellen Zirkoniumclips bewirkt zwar eine bessere Sichtbarkeit in der CT, allerdings ist dieses Material in der MRT nicht bildgebend. Das ideale Clipmaterial würde aus einer Kombination der beiden getesteten Materialien bestehen, beispielsweise aus einem Zirkonium-Clip mit einem kleinen Tantalum-Kern.

Die Bildfusion von CT und MRT ist bei der Planung der Protonentherapie aus verschiedenen Gründen wünschenswert. Zum einen kann die ortsgenaue CT zur Überprüfung des MRT-Datensatzes dienen, zum anderen können die interessierenden Informationen der jeweiligen Modalität in die andere integriert werden. Die Genauigkeit der Registrierung wurde an einem Phantom überprüft, die verwendeten Registrierungsalgorithmen wurden zusätzlich im Rahmen einer internationalen Studie an einem Goldstandard getestet. Bei der sogenannten Vanderbilt-Studie konnten Datensätze über das Internet geladen werden und miteinander fusioniert werden. Die Registrierung der Datensätze wurde zuvor mit Hilfe eines stereotaktische Rahmen als Goldstandard bestimmt. Die individuellen Registrierungskordinaten wurden von den Arbeitsgruppen an das Studienzentrum übermittelt, wo sie mit dem Goldstandard verglichen wurden. Die eigenen Algorithmen schnitten dabei sehr gut ab.

Bei einzelnen Patienten wurden die Landmarken-basierte und die Voxel-basierte Registrierung von orbitalen CT- und MRT-Datensätzen vor Protonenbestrahlung angewendet. Die Landmarken-basierte Registrierung erwies sich als geeignet, die räumliche Genauigkeit des MRT-Datensatzes mit Hilfe des CT-Datensatzes zu überprüfen. Aufgrund des geringen Zeitaufwandes kann die Methode prinzipiell bei jedem Patienten zur Validierung der Daten angewandt werden. Von dem ursprünglichen Ziel, durch die Bildfusion von CT und MRT eine Integration des Tumors und der Strukturen des Bulbus aus den MRT-Daten in den CT-Datensatz zu erreichen, mußte Abstand genommen werden, da die Metallartefakte des CT-Datensatzes zu ausgeprägt waren, um für die Bestrahlungsplanung als Basis zu dienen.

Die Voxel-basierte Registrierung stellt die aufwendigere Art der Bildfusion dar, da sie eine höherwertige apparative Ausstattung und bei der Fusion von Auge und Orbita eine suffiziente Retrobulbäranästhesie erfordert. Ohne Retrobulbäranästhesie würden Auge und Orbita aufgrund unwillkürlicher Augenbewegungen in beiden Modalitäten unterschiedlich zur Darstellung kommen, was eine Fusion unmöglich machen würde. Die fusionierten Daten können als eigenständige Bildserie gesichert werden und stehen für die Bestrahlungsplanung zur Verfügung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß mit der CT und MRT in der beschriebenen, optimierten Technik bildgebende Methoden zur Verfügung stehen, die eine qualitativ hochwertige Planung der Protonenbestrahlung beim Aderhautmelanom ermöglichen.

6 Literaturanhang

1. Adam G, Brab M, Bohndorf K, Günther RW. Gadolinium-DTPA-enhanced MRI of intraocular tumors. *Magn Reson Imaging*. 8(6) (1990) 683-689
2. Affeldt JC, Minckler DS, Azen SP, Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch Ophthalmol*. 98(11) (1980) 1975-1979
3. Arata LK, Dhawan AP, Broderick JP, Gaskil-Shipley MF, Levy AV, Volkow ND. Three-dimensional anatomical model-based segmentation of MR brain images through Principal Axes Registration. *IEEE Trans Biomed Eng*. 42(11) (1995) 1069-1078
4. Astinet F, Langer M, Keske U, Zwicker C, Hippel K, Felix R. Die hochauflösende Computertomographie der Felsen-beine mit zwei- und dreidimensionaler Rekonstruktion. *Fortschr Röntgenstr*. 153(1) (1990) 14-21
5. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 66(7) (1990) 1596-1600
6. Augsburger JJ, Gamel JW, Bailey RS Jr., Donoso LA, Gonder JR, Shields JA. Accuracy of clinical estimates of tumor dimensions. A clinical-pathologic correlation study of posterior uveal melanomas. *Retina*. 5(1) (1985) 26-29
7. Barkhof F, Smeets M, van der Valk P, Tan KE, Hoogenraad F, Peeters J, Valk J. MR imaging in retinoblastoma. *Eur Radiol*. 7 (1997) 726-731
8. Beets Tan RG, Hendriks MJ, Ramos LM, Tan KE. Retinoblastoma: CT and MRI. *Neuroradiology*. 36(1) (1994) 59-62
9. Boniuk V, Nockowitz R. Perforation of the globe during retrobulbar injection: medicolegal aspects of four cases. *Surv Ophthalmol*. 39(2) (1994) 141-145
10. Bornfeld N. Diagnose und Therapie maligner Melanome der Uvea (Aderhaut und Ziliarkörper). *Ophthalmologe*. 89(6) (1992) 61-78
11. Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, Glenny R, Akwari OE, Heaston DK, Moore AV, Ram PC. Volume determinations using computed tomography. *Am J Roentgenol*. 138(2) (1982) 329-333
12. Camacho CR, Plewes DB, Henkelman RM. Non-susceptibility artifacts due to metallic objects in MR imaging. *JMRI*. 5 (1995) 75-88
13. Canny CL, Shields JA, Kay ML. Clinically stationary choroidal melanoma with extraocular extension. *Arch Ophthalmol*. 96(3) (1978) 436-439

14. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *Br J Ophthalmol.* 80(2) (1996) 117-124
15. Char DH, Kroll S, Stone RD. Ultrasonographic measurement of uveal melanoma thickness: interobserver variability. *Br J Ophthalmol.* 74 (1990) 61-66
16. Char DH, Stone RD, Irvine AR. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 89 (1980) 223-230
17. Coffey CW, Taylor R, Umstead G. Slice geometry phantom for cross sectional tomographic imagers. *Med Phys.* 16(2) (1989) 273-278
18. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Coleman JA, Rosberger D, Ellsworth RM, Lizzi FL. Ultrasonic tissue characterization of uveal melanoma and prediction of patient survival after enucleation and brachytherapy. *Am J Ophthalmol.* 112(6) (1991) 682-688
19. COMS. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the collaborative ocular melanoma study. *Arch Ophthalmol.* 108 (1990) 1268-1273
20. COMS. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol.* 125(6) (1998) 779-796
21. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo Rosier L, Sahel J, Bacin F, Zur C, Gastaud P, Iborra Brassart N, Herault J, Chauvel P. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45(1) (1999) 5-11
22. Daicker B. Das gewebliche Substrat der verdickten äußeren Augenmuskeln bei der endokrinen Orbitopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 174(6) (1979) 843-847
23. Davidorf FH, Chambers RB, Gresak P. False-positive magnetic resonance imaging of a metastatic carcinoma simulating a malignant melanoma. *Ann Ophthalmol.* 24(10) (1992) 391-394
24. Davis PC, Newmen NJ. Advances in Neuroimaging of the Visual Pathways. *Am J Ophthalmol.* 121 (1996) 690-705
25. De Potter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin.* 33(3) (1993) 37-45
26. De Potter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL, Gonzales CF, Rao VM. The role of fat-suppression technique and gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance

- imaging evaluation of intraocular tumors and simulating lesions. *Arch Ophthalmol.* 112(3) (1994) 340-348
27. De Potter P, Shields CL, Shields JA. Clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 31(1) (1994) 26-31
28. De Potter P, Shields JA, Shields CL, Yannuzzi LA, Fisher YE, Rao VM. Unusual MRI findings in metastatic carcinoma to the choroid and optic nerve: a case report. *Int Ophthalmol.* 16(1) (1992) 39-44
29. De Potter PD, Shields CL, Shields JA, Flanders AE. The role of magnetic resonance imaging in children with intraocular tumors and simulating lesions. *Ophthalmology.* 103 (1996) 1774-1783
30. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 32(4) (1988) 239-251
31. Feibel RM. Current concepts in retrobulbar anesthesia. *Surv Ophthalmol.* 30(2) (1985) 102-110
32. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol.* 92(4) (1974) 276-286
33. Fine SL, Straatsma BR, Earle JD, Hawkins BS, McLaughlin JA. Failure of preenucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality. The Collaborative Ocular melanoma Study Steering Committee (letter). *Am J Ophthalmol.* 107(4) (1989) 440-442
34. Foo TK, Shellock FG, Hayes CE, Schenck JF, Slayman BE. High-resolution MR imaging of the wrist and eye with short TR, short TE, and partial-echo acquisition. *Radiology.* 183(1) (1992) 277-281
35. Foulds WS, Damato BE, Burton RL. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye.* 1(Pt 6) (1987) 676-679
36. Fraass BA, McShan DL, Diaz RF, Ten Haken PK, Aisen A, Gebarski S, Glazer G, Lichter AS. Integration of magnetic resonance imaging into radiotherapy treatment planning. I. Technical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 10 (1987) 275-283
37. Friedman MA, Resser KJ, Marcus FS, Moss AA, Cann CE. How accurate are computed tomographic scans in assessment of changes in tumor size? *Am J Med.* 75(2) (1983) 193-198
38. Fritschy P, Robotti G, Schneekloth G, Vock P. Measurement of liver volume by ultrasound and computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 11(6) (1983) 299-303

39. Gomori JM, Grossman RI, Shields JA, Augsburger JJ, Joseph PM, DeSimeone D. Choroidal melanomas: correlation of NMR spectroscopy and MR imaging. *Radiology*. 158(2) (1986) 443-445
40. Gray JE, Felmlee JP. Section thickness and contiguity phantom for MR imaging. *Radiology*. 164 (1987) 193-197
41. Greenberg SB, Singh GK, Stauffer NR. Magnetic resonance measurement of volumes using a phantom: application to the cardiac ventricles of infants and small children. *Invest Radiol*. 29 (1994) 787-789
42. Haik BG, Saint Louis L, Smith ME, Ellsworth RM, Abramson DH, Cahill P, Deck M, Coleman DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of leukocoria. *Ophthalmology*. 92(8) (1985) 1143-1152
43. Hay A, Flynn HW, Jr., Hoffman JI, Rivera AH. Needle penetration of the globe during retrobulbar and peribulbar injections. *Ophthalmology*. 98(7) (1991) 1017-1024
44. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal shunt. *Radiology*. 141(2) (1981) 525-527
45. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med*. 90(2) (1979) 185-187
46. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K, Nakano Y, Yokoyama T, Takeuchi T, Yamamoto N, Yamaoka Y, Tanaka K, Kumada K. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Br J Surg*. 80(4) (1993) 489-492
47. Hosten N, Bornfeld N, Lemke AJ, Sander B, Wassmuth R, Felix R. MR of the eye with retrobulbar anesthesia. *Am J Neuroradiol*. 18(9) (1997) 1788-1790
48. Hosten N, Bornfeld N, Wassmuth R, Lemke AJ, Sander B, Bechrakis NE, Felix R. Uveal melanoma: detection of extraocular growth with MR imaging and US. *Radiology*. 202(1) (1997) 61-67
49. Hosten N, Lemke A, Sander B, Requardt H, Wassmuth R, Maurer J, Anders N, Felix R. MRT des Auges: Normalanatomie und Nachweis kleinster Läsionen mit einer hochauflösenden Oberflächenspule. *Fortschr Röntgenstr*. 164(2) (1996) 126-131

50. Hosten N, Lemke AJ, Sander B, Wassmuth R, Terstegge K, Bornfeld N, Felix R. MR anatomy and small lesions of the eye: improved delineation with a special surface coil. *Eur Radiol.* 7(4) (1997) 459-463
51. Hosten N, Lemke AJ, Wiedenmann B, Böhmig M, Rosewicz S. Combined imaging techniques for pancreatic cancer (research letter). *Lancet.* 356 (2000) 909-910
52. Hosten N, Schörner W, Lietz A, Kind A, Seiler T, Wollensak J, Wollensak H. Raumforderungen der Orbita: Moderne bildgebende Diagnostik. *Aktuelle Radiol.* 2(6) (1992) 325-333
53. Hungerford J. Uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 29a(10) (1993) 1365-1368
54. Hyde RJ, Ellis JH, Gardner EA, Zhang Y, Carson PL. MRI scanner variability studies using a semi-automated analysis system. *Magn Reson Imaging.* 12 (1994) 1089-1097
55. Jacquemin C, Karciglu ZA. Detection of optic nerve involvement in retinoblastoma with enhanced computed tomography. *Eye.* 12 (1998) 179-183
56. Journee de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke Kemme HM, de Wolff Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol.* 82(3) (1992) 185-191
57. Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M. Spiral-CT: Eine neue Technik für Volumenaufnahmen. I. Grundlagen und Methodik. *Röntgenpraxis.* 43(9) (1990) 323-330
58. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Chisuwa H, Ikeno T, Noike T, Takayama T, Kawarazaki H. Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology.* 18(5) (1993) 1115-1120
59. Kersten RC, Tse DT, Anderson RL, Blodi FC. The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension. *Ophthalmology.* 92(3) (1985) 436-443
60. Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A, Tanner SF, Leach MO. Magnetic resonance imaging (MRI): consideration and application in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 42 (1997) 1-15
61. Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, Alexander EJ, Dunbar SF, Tarbell NJ, Mulkern RVH, Loeffler JS. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 28 (1994) 1229-1234

62. Krahe T, Schlögl KH, Poss T, Trier HG, Lackner K. Computertomographische Volumetrie der Orbita bei endokriner Orbitopathie. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 151(5) (1989) 597-601
63. Langenbruch K. Die Computertomographie der Orbita bei der endokrinen Ophthalmopathie. *Fortschr Röntgenstr.* 135(1) (1981) 29-32
64. Lemke AJ, Hosten N, Bornfeld N, Bechrakis NE, Frenzel D, Richter M, Felix R. Erscheinungsbild von Aderhautmelanomen in der hochauflösenden 1,5-T-MRT mit einer Oberflächenspule anhand von 200 konsekutiven Patienten. *Fortschr Röntgenstr.* 169(5) (1998) 471-478
65. Lemke AJ, Hosten N, Bornfeld N, Bechrakis NE, Schüler A, Richter M, Stroszczyński C, Felix R. Uveal melanoma: correlation of histopathologic and radiologic findings by using thin-section MR imaging with a surface coil. *Radiology.* 210(3) (1999) 775-783
66. Lemke AJ, Hosten N, Grote A, Felix R. Anatomie und Pathologie des Retrobulbarraums in der MRT bei Anwendung einer hochauflösenden Oberflächenspule. *Ophthalmologe.* 93(3) (1996) 292-298
67. Lemke AJ, Hosten N, Grote A, Felix R, Wollensak J. Differenzierung von Tränendrüsentumoren mit der hochauflösenden Spiral-CT im Vergleich zur Magnetresonanztomographie. *Ophthalmologe.* 93(3) (1996) 284-291
68. Lemke AJ, Hosten N, Neumann K, Müller B, Neuhaus P, Felix R, Langer R. CT-Volumetrie der Leber vor Transplantation. *Fortschr Röntgenstr.* 166(1) (1997) 18-23
69. Lemke AJ, Hosten N, Neumann K, Wollensak J, Felix R. Spiral-CT von orbitalen Raumforderungen: verbesserte Darstellungsmöglichkeiten durch frei rekonstruierbare Ebenen. *Fortschr Röntgenstr.* 161(5) (1994) 391-398
70. Lemke AJ, Neumann K, Hosten N, Schweiger U, Felix R. Zur Abschätzung der Patientendosis in der Computertomographie. *Aktuelle Radiol.* 5(4) (1995) 249-255
71. Lerski RA. Triad of modifications to Eurospin MRI test objects. *Magn Reson Imaging.* 11 (1993) 835-839
72. Lerski RA, de Certaines JD. Performance assessment and quality control in MRI by Eurospin test objects and protocols. *Magn Reson Imaging.* 11 (1993) 817-833
73. Leychenko AI, Sinytsin VE. Characteristics of MR-tomographers' image and their monitoring. *Med Prog Technol.* 18 (1992) 29-36

74. Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, Pieralli S, Rizzo G, Magnani P, Colombo F, Zito F, Landoni C, Scotti G, et al. MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. *J Comput Assist Tomogr.* 16(1) (1992) 77-83
75. Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 96(7) (1989) 965-975
76. Mafee MF, Linder B, Peyman GA, Langer BG, Choi KH, Capek V. Choroidal hematoma and effusion: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 168(3) (1988) 781-786
77. Mafee MF, Peyman GA. Retinal and choroidal detachments: role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Clin North Am.* 25(3) (1987) 487-507
78. Mafee MF, Peyman GA, Grisolano JE, Fletcher ME, Spigos DG, Wehrli FW, Rasouli F, Capek V. Malignant uveal melanoma and simulating lesions: MR imaging evaluation. *Radiology.* 160(3) (1986) 773-780
79. Mafee MF, Peyman GA, Peace JH, Cohen SB, Mitchell MW. Magnetic resonance imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. *Ophthalmology.* 94(4) (1987) 341-348
80. Mafee MF, Putterman A, Valvassori GE, Campos M, Capek V. Orbital space-occupying lesions: role of computed tomography and magnetic resonance imaging. An analysis of 145 cases. *Radiol Clin North Am.* 25(3) (1987) 529-559
81. Mahoney MC, Burnett WS, Majerovics A, Tanenbaum H. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology.* 97(9) (1990) 1143-1147
82. Maurer CRJ, Aboutanos GB, Dawant BM, Gadamsetty S, Margolin RA, Maciunas RJ, Fitzpatrick JM. Effect of geometrical distortion correction in MR on image registration accuracy. *J Comput Assist Tomogr.* 20(4) (1996) 666-679
83. Maurer CRJ, Maciunas R, J., Fitzpatrick JM. Registration of head CT images to physical space using a weighted combination of points and surfaces. *IEEE Trans Med Imaging.* 17(5) (1998) 753-761
84. Mäurer J, Requardt H, Müller F, Steinkamp HJ, Hosten N, Langer R, Felix R. Indikationen zur Applikation einer Hochauflösungsspule in der MR-Tomographie. *Fortschr Röntgenstr.* 160(4) (1994) 353-360

85. Mäurer J, Requardt H, Müller FH, Bock JC, Felix R. High-resolution magnetic resonance in clinical image system (research letter). *Lancet*. 342(8866) (1993) 310
86. McCollough CH, Zink FE. Performance evaluation of a multi-slice CT system. *Med Phys*. 26(11) (1999) 2223-2230
87. McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 95(1) (1977) 48-58
88. McRobbie DW. A three-dimensional volumetric test object for geometry evaluation in magnetic resonance imaging. *Am Assoc Phys Med*. 24(5) (1997) 737-742
89. Mihara F, Gupta KL, Murayama S, Lee N, Bond JB, Haik BG. MR imaging of malignant uveal melanoma: role of pulse sequence and contrast agent. *Am J Neuroradiol*. 12(5) (1991) 991-996
90. Mizowaki T, Nagata Y, Okajima K, Murata R, Yamamoto M, Kokubo M, Hiraoka M, Abe M. Development of a MR simulator: experimental verification of geometric distortion and clinical application. *Radiology*. 199 (1996) 855-860
91. Moss AA, Friedman MA, Brito AC. Determination of liver, kidney, and spleen volumes by computed tomography: an experimental study in dogs. *J Comput Assist Tomogr*. 5(1) (1981) 12-14
92. Murphy BW, Carson PL, Ellis JH, Zhang YT, Hyde RJ, Chenevert TL. Signal-to-noise measures for magnetic resonance imagers. *Magn Reson Imaging*. 11 (1993) 425-428
93. Murphy ML, Mieler WF, Williams DF, Lewandowski MF. Echographic pseudoextension of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 233(7) (1995) 399-406
94. Nicholson DH, Frazier Byrne S, Chiu MT, Schiffman J, Hughes JR, Novinski EK. Echographic and histologic tumor height measurements in uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 100(3) (1985) 454-457
95. Nucci P, Modorati G, Pierro L, Alfarano R, Brancato R. Comparative evaluation of echography and C.A.T. in diagnosing retinoblastoma. *Minerva Pediatr*. 41 (1989) 129-131
96. Oellinger H, Wendt O, Siewert C. Effekte von para- und diamagnetischen Materialien in einem 1,5-T-Hochfeld-Magnetresonanztomographen. *Biomed Technik*. 43 (1998) 281-286
97. Okabe H, Kiyosawa M, Mizuno K, Yamada S, Yamada K. Nuclear magnetic resonance imaging of subretinal fluid. *Am J Ophthalmol*. 102 (1986) 640-646

98. Oosterhuis JA, Journee de Korver HG, Kakebeeke Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol.* 113(3) (1995) 315-321
99. Panzer W, Zankl M. Die Strahlenexposition des Patienten bei computertomographischen Untersuchungen. *Röntgenpraxis.* 46(1) (1993) 15-18
100. Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *Comput Assist Tomogr.* 13(1) (1989) 20-26
101. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, Hershey BL, Eagle R, Jr., Haskin ME. Intraocular tumors: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 168(3) (1988) 773-779
102. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, Satchell TV, Markoe AM, Clarke K, Haskin ME. Choroidal melanoma: comparison of CT, fundoscopy, and US. *Radiology.* 156(3) (1985) 675-680
103. Peyster RG, Hoover ED, Hershey BL, Haskin ME. High-resolution CT of lesions of the optic nerve. *Am J Roentgenol.* 140(5) (1983) 869-874
104. Premkumar A, Marincola F, Taubenberger J, Chow C, Venzon D, Schwartzentruber D. Metastatic melanoma: correlation of MRI characteristics and histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 6(1) (1996) 190-194
105. Prott FJ, Haverkamp U, Willich N, Resch A, Stober U, Potter R. Comparison of imaging accuracy at different MRI units based on phantom measurements. *Radiother Oncol.* 37 (1995) 221-224
106. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl.* 133 (1977) 1-64
107. Rasmussen SN. Liver volume determination by ultrasonic scanning. *Dan Med Bull.* 25(1) (1978) 1-46
108. Raymond WRD, Char DH, Norman D, Protzko EE. Magnetic resonance imaging evaluation of uveal tumors. *Am J Ophthalmol.* 111(5) (1991) 633-641
109. Reichl B, Matthaei D, Richter J, Haase A. An automated fast MR-imaging method for localized measurements of dose distributions using NMR-Fricke gel dosimetry. *Strahlenther Onkol.* 172 (1996) 312-319
110. Rohlfing T. Multimodale Datenfusion für die bildgesteuerte Neurochirurgie und Strahlentherapie. Inaugural-Dissertation, Technische Universität, Berlin 2000

111. Rohlfing T, Zerfowski D, Beier J, Wust P, Hosten N, Felix R. Reduction of metal artifacts in computed tomographies for the planning and simulation of radiation therapy. in: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K, Farman A (eds.). CAR '98. Elsevier Science, Berlin, 1998; 57-62
112. Röntgenverordnung. Die neue Röntgenverordnung. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen einschließlich der Änderung vom 18. Mai 1988, der Verordnung zur Änderung der Röntgenverordnung vom 19. Dezember 1990 und der Verordnung zur Einrichtung eines Strahlenschutzregisters vom 3. April 1990. Hoffmann Verlag, Berlin, 1993
113. Rothfus WE, Curtin HD, Slamovits TL, Kennerdell JS. Optic nerve/sheath enlargement. A differential approach based on high-resolution CT morphology. Radiology. 150(2) (1984) 409-415
114. Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, De Potter P, Hyslop T, Curran WJ, Jr., Shields JA. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. J Clin Oncol. 15(3) (1997) 1244-1251
115. Schachat AP. Management of uveal melanoma: a continuing dilemma. Collaborative Ocular Melanoma Study Group (letter). Cancer. 74(11) (1994) 3073-3075
116. Schad LR, Gademann G, Knopp M, Zabel HJ, Schlegel W, Lorenz WJ. Radiotherapy treatment planning of basal meningeomas: improved tumor localization by correlation of CT and MRT imaging data. Radiother Oncol. 25 (1992) 56-62
117. Schneider ME, Milstein DE, Oyakawa RT, Ober RR, Campo R. Ocular perforation from a retrobulbar injection. Am J Ophthalmol. 106(1) (1988) 35-40
118. Schneider U, Pedroni E, Lomax A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. Phys Med Biol. 41(1) (1996) 111-124
119. Schüler AO, Bornfeld N. Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren. Der Ophthalmologe. 97(3) (2000) 207-222
120. Schultz E, Felix R, Lackner K, Bergeder HD, Thurn P. Abbildungseigenschaften der Computertomographie. II. Räumliches Auflösungsvermögen, Dichteauflösung und Partial-Volume-Effekt bei kugelförmigen Objekten verschiedenen Durchmessers. Fortschr Röntgenstr. 130(4) (1979) 479-486

121. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 97(6) (1990) 769-777
122. Seiler T, Bende T, Schilling A, Wollensak J. Magnetische Resonanz Tomographie in der Ophthalmologie. I. Aderhautmelanom. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 191(3) (1987) 203-210
123. Seiler T, Bende T, Schilling A, Wollensak J. Magnetische Resonanz-Tomographie in der Ophthalmologie. II. Stauungszeichen im Sehnerven. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 195(2) (1989) 72-78
124. Shammass HF, Blodi FC. Orbital extension of Choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol*. 95(11) (1977) 2002-2005
125. Shellock FG, Schatz CJ. Increased corneal temperature caused by MR imaging of the eye with a dedicated local coil. *Radiology*. 185(3) (1992) 697-699
126. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 104(8) (1997) 1265-1276
127. Shields JA. Counseling the patient with a posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 106(1) (1988) 88-91
128. Shields JA. Management of uveal melanoma. A continuing dilemma (editorial). *Cancer*. 72(7) (1993) 2067-2068
129. Shields JA, Leonard BC, Michelson JB, Sarin LK. B-scan ultrasonography in the diagnosis of atypical retinoblastomas. *Can J Ophthalmol*. 11 (1976) 42-51
130. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 36(3) (1991) 161-195
131. Smirniotopoulos JG, Bargallo N, Mafee MF. Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 14(5) (1994) 1059-1079
132. Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology*. 86(7) (1979) 1336-1349
133. Stroszczyński C, Hosten N, Bornfeld N, Wiegel T, Schueler A, Foerster P, Lemke AJ, Hoffmann KT, Felix R. Choroidal hemangioma: MR findings and differentiation from uveal melanoma. *Am J Neuroradiol*. 19(8) (1998) 1441-1447
134. Strunk H, Schweden F, Schild H, Thelen M. Spiral-CT mit dreidimensionaler (3D) Oberflächendarstellung zur Beurteilung solitärer Lungenherde. *Fortschr Röntgenstr*. 158(1) (1993) 26-30

135. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys.* 24(1) (1997) 25-35
136. Studholme C, Hill DLG, Hawkes DJ. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition.* 33(1) (1999) 71-86
137. Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, Kessler ML, McShan DL. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol.* 25 (1992) 121-133
138. Thornton AF, Sandler HM, Ten Haken RK, McShan DL, Fraass BA, LaVigne ML, Yanke BR. The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 24 (1992) 767-775
139. Tong KA, Osborn AG, Mamalis N, Harrie RP, Call NB. Ocular melanoma. *Am J Neuroradiol.* 14(6) (1993) 1359-1366
140. Tudoret L. Mesure du volume hepatique par tomodensitometrie 3D avec correlation anatomique. *Ann Radiol Paris.* 37(5) (1994) 401-404
141. Turkington TG, Hoffman JM, Jaszczak RJ. Accuracy of surface fit registration for PET and MR images using full and incomplete brain surfaces. *J Comput Assist Tomogr.* 19(1) (1995) 117-124
142. Van Thiel DH, Hagler NG, Schade RR, Skolnick ML, Heyl AP, Rosenblum E, Gavalier JS, Penkrot RJ. In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. Validation and a comparison of the two techniques. *Gastroenterology.* 88(6) (1985) 1812-1817
143. von Baeyer H, Stahl K, Häusler M. A new method for ex vivo whole-blood perfusion of isolated organs of large mammals demonstrated in pig kidneys. *Biomed Tech.* 42 (1997) 61-66
144. Wang MY, Maurer CR, Fitzpatrick JM, Maciunas RJ. An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 43(6) (1996) 627-637
145. Wassmuth R. Staging des Aderhautmelanoms mit der Magnetresonanztomographie: Protokollmodifikation mit einer neuen Oberflächenspule. Inaugural-Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin 1998

146. Weiss JL, Deichman CB. A comparison of retrobulbar and periocular anesthesia for cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 107(1) (1989) 96-98
147. West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, Dawant BM, Maurer CRJ, Kessler RM, Maciunas RJ, Barillot C, Lemoine D, Collignon A, Maes F, Suetens P, Vandermeulen D, van den Elsen PA, Napel S, Sumanaweera TS, Harkness B, Hemler PF, Hill DL, Hawkes DJ, Studholme C, Maintz JB, Viergever MA, Malandain G, Woods RP. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr.* 21(4) (1997) 554-566
148. Wilms G, Dralands G, Van Fraeyenhoven L, Decrop E, Demaerel P, Van Eyck L, Marchal G, Van Hecke P, Baert AL. Magnetic resonance imaging in lesions of the eye globe. *J Belge Radiol.* 72(3) (1989) 165-172
149. Wilms G, Marchal G, Van Fraeyenhoven L, Demaerel P, Van Hecke P, Baert AL, Dralands G. Shortcomings and pitfalls of ocular MRI. *Neuroradiology.* 33(4) (1991) 320-325
150. Wolff Kormann PG, Kormann BA, Hasenfratz GC, Spengel FA. Duplex and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of choroidal tumors. *Acta Ophthalmol Suppl.* 204 (1992) 66-70
151. Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr.* 16(4) (1992) 620-633
152. Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr.* 22(1) (1998) 139-152
153. Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *J Comput Assist Tomogr.* 22(1) (1998) 153-165
154. Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr.* 17(4) (1993) 536-546
155. Yang NC, Leichner PK, Fishman EK, Siegelman SS, Frenkel TL, Wallace JR, Loudenslager DM, Hawkins WG, Order SE. CT volumetrics of primary liver cancers. *J Comput Assist Tomogr.* 10(4) (1986) 621-628
156. Zankl M, Panzer W, Drexler G. The Calculation of Dose from External Photon Exposures Using Reference Human Phantoms and Monte Carlo Methods, Part VI: Organ Doses from Computed Tomographic Examinations. *GSF-Bericht* 30/91, 1991

157. Zaturansky B, Hyams S. Perforation of the globe during the injection of local anesthesia. *Ophthalmic Surg.* 18(8) (1987) 585-588
158. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Ocular MR imaging (editorial). *Radiology.* 168(3) (1988) 875-876
159. Zonneveld FW, Koornneef L, Hillen B, de Slegte RG. Normal direct multiplanar CT anatomy of the orbit with correlative anatomic cryosections. *Radiol Clin North Am.* 25(3) (1987) 381-407

7 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Felix gebührt mein Dank für die Möglichkeiten, die er mir in der Klinik für Strahlenheilkunde gleichermaßen für die klinisch-radiologische Ausbildung und die wissenschaftliche Tätigkeit geboten hat. Für die kontinuierliche Unterstützung und Förderung über die Jahre meiner Arbeit in der Klinik danke ich ihm besonders.

Herrn Prof. Dr. Norbert Hosten bin ich in besonderem Maße zu Dank verpflichtet. Vom ersten Tag meiner radiologischen Tätigkeit an hatte ich in ihm einen geduldigen und auch ungeduldigen wissenschaftlichen Mentor. Den Anstoß zur Beschäftigung mit der Augendiagnostik verdanke ich ihm ebenso wie die Einführung der hochauflösenden Augen-Spule, ohne die unsere Fortschritte in der bildgebenden Augendiagnostik nicht möglich geworden wären. Schließlich konnten durch das von Prof. Dr. Hosten initiierte und koordinierte Graduiertenkolleg 331 „Temperaturabhängige Effekte in Diagnostik und Therapie“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft wichtige Grundlagen der klinischen Bildbearbeitung bearbeitet werden.

Unseren klinischen Partnern danke ich für die außerordentlich gute und enge Zusammenarbeit. Insbesondere mit der Augenklinik des Benjamin-Franklin-Klinikums der Freien Universität Berlin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Foerster) verbindet uns eine langjährige Kooperation, ohne die die Erarbeitung der Grundlagen für die MR-Diagnostik okularer Tumoren unmöglich gewesen wäre. Besonderer Erwähnung bedürfen hier Herr Dr. Nikolaos Bechrakis und Frau Dr. Miriam Richter, die viele ophthalmologische Fragen zu beantworten hatten.

Partner bei der Bestrahlungsplanung waren Herr Dr. Martin Nausner und Herr Prof. Dr. Thomas Wiegel aus der Abteilung für Strahlentherapie des Benjamin-Franklin-Klinikums der Freien Universität Berlin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hinkelbein), denen ich für die komplikationslose Zusammenarbeit danke.

Schließlich danke ich Herrn Dr. Christoph Rethfeldt vom Ionen-Strahl-Labor (ISL) (Leiter: Dr. Heinrich Homeyer) des Hahn-Meitner-Institutes mit der Abteilung Okulare Protonentherapie für seine Innovationsfreudigkeit, die es uns erlaubte, unsere Vorstellungen in die Bestrahlungsplanung einzubringen.

Den Mitarbeitern der Strahlenklinik, insbesondere den medizinisch-technischen Assistenten der MRT-Abteilung Frau Sylvia Foelz, Herrn Hussein Zolfaghari, Frau Christa Herdin, Frau Uta Winterfeld, Herrn Andreas Thomas, Frau Katrin Mönke, Herrn Martin Küpper und Frau Christina Arndt danke ich für viele Jahre der Zusammenarbeit. Herrn Dr. Jürgen Beier, Herrn Dr. Torsten Rohlfing und Herrn Dirk Strahlendorf danke ich für die Aufbauarbeit, die sie für die klinische Bildverarbeitung geleistet haben. Den ehemaligen Doktoranden der Arbeitsgruppe gebührt Dank und Anerkennung für ihre zum Teil sehr zeitaufwendigen Auswertungen, es sind dies Herr Dr. Ralf Waßmuth, Frau Dr. Miriam Richter, Herrn Dr. Paul Foerster, sowie den aktiven Doktoranden Herrn Robert Prinz, Frau Dunja Frenzel, Herrn Stefan Niehues, Herrn Christian von Andreae und Frau Alice Marlen Schurig.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen lieben Eltern Herrn Hans-Dieter und Frau Ingeborg Lemke sowie meinem Bruder Herrn Dr. jur. Hanno-Dirk Lemke für ihre Liebe, ihre Unterstützung und ihr Verständnis danken.

Eidesstattlicher Erklärung:

Hiermit erkläre ich an Eides statt:

- daß keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind
- daß weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- daß die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt und die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden
- daß die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die Literatur vollständig angegeben sind
- daß mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist

Berlin, den 13.12.2000

Dr. Arne-Jörn Lemke